

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Feinstrukturelle Untersuchungen
zur nervalen Versorgung
des distalen Ösophagus
bei der Refluxkrankheit**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Steffen Mühdorfer
aus Nürnberg

1984

1984 № 309



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**Feinstrukturelle Untersuchungen
zur nervalen Versorgung
des distalen Ösophagus
bei der Refluxkrankheit**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Steffen Mühldorfer
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. J.F. Riemann
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.1984

Inhaltsverzeichnis

I.	<u>Einleitung</u>	1
II.	<u>Allgemeiner Teil</u>	
1.	Anatomischer Aufbau des Ösophagus	2
2.	Nervale Versorgung des Ösophagus	
2.1.	Aufbau	4
2.2.	Funktionelle Bedeutung	5
3.	Refluxkrankheit	
3.1.	Definition	7
3.2.	Makroskopische und histologische Veränderungen	8
3.3.	Pathogenese	9
3.4.	Klinik	11
3.5.	Diagnostik	12
III.	<u>Spezieller Teil</u>	
1.	Methodik	
1.1.	Biopsien	
1.1.1.	Herkunft	
1.1.1.1.	Patienten ohne Ösophagitis	15
1.1.1.2.	Patienten mit Ösophagitis	15
1.1.2.	Entnahme	16
1.1.3.	Beurteilung	16
1.1.4.	Patientenübersicht	17
1.1.5.	Verarbeitung	17
1.2.	Auswertung mit dem Lichtmikroskop	20
1.3.	Auswertung mit dem Elektronenmikroskop	
1.3.1.	Prinzip der Elektronenmikroskopie	20
1.3.2.	Vorgehen	
1.3.2.1.	Allgemeines	21
1.3.2.2.	Beurteilung der Epithelstruktur	21
1.3.2.3.	Suche nach Nerven im Epithel	21
1.3.2.4.	Suche nach Nerven in der Tunica muscularis, Submucosa, Lamina propria und den Stroma- papillen	22
1.3.3.	Morphometrische Auswertung	
1.3.3.1.	Prinzip	22
1.3.3.2.	Vorgehen	23

2.	Ergebnisse	
2.1.	Lichtmikroskopie	23
2.2.	Elektronenmikroskopie	
2.2.1.	Epithelstruktur	28
2.2.2.	Nerven in der Tunica muscularis	37
2.2.3.	Nerven in der Submucosa und Lamina propria	
2.2.3.1.	Unter Plattenepithel	38
2.2.3.2.	Unter Zylinderepithel	39
2.2.4.	Nerven in den Stromapapillen	40
2.2.5.	Morphometrische Auswertung der Stromapapillen	
2.2.5.1.	Unverändertes Epithel	43
2.2.5.2.	Durch Refluxösophagitis geschädigtes Epithel	43
2.2.6.	Morphometrische Auswertung der Nerven	46
2.2.7.	Statistik	48
2.2.8.	Korrelation mit den klinischen Befunden	49
2.2.9.	Nerven im Epithel	50
2.2.10.	Andere Zellen im Epithel	52

IV. Diskussion

1.	Bewertung der Ergebnisse im Hinblick auf die Symptome Sodbrennen und Ösophagusmotilitätsstörungen	54
2.	Verminderung der Nerven in den Stromapapillen: Ursache oder Folge der Ösophagitis	55
3.	Keine Nerven im Epithel	56
4.	Schlußfolgerung	57

V. Zusammenfassung

59

VI. Literaturverzeichnis

61

I. Einleitung

Die Refluxkrankheit ist nach epidemiologischen Studien ein sehr häufiges Leiden der Speiseröhre. So weisen 36 % der Gesamtbevölkerung diese Erkrankung auf; knapp 2 % sind an Refluxösophagitis erkrankt. Die nachfolgende Tabelle faßt die wichtigsten epidemiologischen Daten zusammen (65).

Tabelle 1: Epidemiologie der Refluxkrankheiten

Epidemiolog. Begriff	Definition	Axiale Hiatushernie	Reflux-krankheit	Reflux-ösophagitis
Prävalenz	$\frac{\text{Erkrankungen}}{\text{Gesamtpopulation}}$	5 - 70 %	36 %	2 %
Incidenz	$\frac{\text{Erkrankungen}}{100\ 000 \times \text{Jahr}}$	?	86	4,5
Mortalität	$\frac{\text{Todesfälle}}{100\ 000 \times \text{Jahr}}$	0	?	1,6
a) konservativ		0	?	1,0
b) postoperativ		0	?	0,6
Letalität	$\frac{\text{Todesfälle}}{100\ 000 \text{ Kranke} \times \text{Jahr}}$	0	286	344
a) konservativ		0		219
b) postoperativ		0		125

Die aufgeführten Angaben schwanken zum Teil recht beträchtlich, was einmal auf verschiedene Untersuchungstechniken und zum anderen auf unterschiedliche Definitionen der Erkrankung durch die einzelnen Autoren beruht.

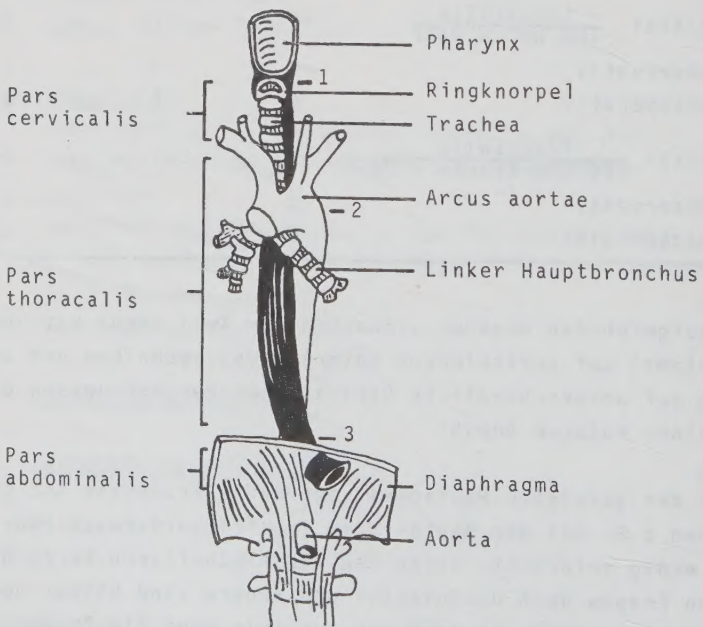
Trotz der gezeigten Häufigkeit der Refluxkrankheit ist sie, verglichen z.B. mit dem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür, noch sehr wenig erforscht. Unter den Wissenschaftlern herrscht bei vielen Fragen noch Uneinigkeit und andere sind bisher noch kaum untersucht worden. So weiß man zur Zeit über die Zusammenhänge in der nervalen Versorgung des Ösophagus sehr wenig. Die vorliegende Arbeit befaßt sich deshalb mit diesem Gebiet.

Sie ist auf einer klinischen Beobachtung begründet. Bei endoskopischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß manche Patienten, bei denen makroskopisch eine Entzündung im distalen Ösophagus aufgefallen war, keine Schmerzen angaben, andere dagegen Sodbrennen verspürten. Aus diesem Grund vermuteten wir Unterschiede in der Menge oder Struktur der sensiblen Nerven in der Speiseröhrenschleimhaut. Um diese Annahme zu überprüfen wurde eine feinstrukturelle Analyse mit dem Elektronenmikroskop vorgenommen.

II. Allgemeiner Teil

1. Anatomischer Aufbau des Ösophagus

Abbildung 1: Ösophagus



- 1: Obere Enge hinter dem Ringknorpel
- 2: Mittlere Enge hinter dem Aortenbogen
- 3: Untere Enge am Zwerchfelldurchtritt

Der Ösophagus wird in drei Abschnitte eingeteilt: Die Pars cervicalis, Pars thoracalis und Pars abdominalis. Der Halsteil beginnt am Ringknorpel und endet an der oberen Thoraxapertur. Der Brustteil reicht bis zum Zwerchfell und der Bauchteil bis zur Kardia (54). Außerdem wird die Speiseröhre durch drei Engen unterteilt. Es sind dies der Ösophagusmund, der durch den Musculus cricopharyngeus und das Cricoid gebildet wird, die Aortenenge, wo Aortenbogen und linker Hauptbronchus kreuzen, und die untere Ösophagusenge, die durch das Zwerchfell und einem funktionellen Sphinkter entsteht (60). Dieser untere Ösophagussphinkter (UÖS) ist von besonderer Wichtigkeit, da er den Rückfluß von Magensaft in die Speiseröhre verhindert. Er hat eine Länge von etwa ein bis drei Zentimetern und wird durch eine manometrisch nachgewiesene Hochdruckzone charakterisiert. Die Definition für einen anatomischen Sphinkter, die eine verdickte zirkuläre Muskulatur als Constriktor und eine dort hineinstrahlende Längsmuskulatur als Dilatator verlangt, wird hier nicht erfüllt. Es konnten allerdings in diesem Gebiet spezialisierte Muskelverdickungen nachgewiesen werden. Ob sie tatsächlich für die Hochdruckzone verantwortlich sind, wurde jedoch noch nicht mit letzter Sicherheit bewiesen (41).

Im Querschnitt besteht der Ösophagus von außen nach innen aus folgenden Schichten:

- Tunica adventitia, sie besteht aus lockerem Bindegewebe, das die Verbindung zu den umliegenden Strukturen herstellt, und einem Nervenplexus.
- Tunica muscularis, die aus einer äußeren Längs- und einer inneren Ringmuskelschicht besteht, welche in der oberen Hälfte der Speiseröhre von quergestreifter und in der unteren Hälfte von glatter Muskulatur gebildet wird. Zwischen der Längs- und der Ringmuskulatur liegt der Plexus myentericus (Auerbach).
- Tunica submucosa, die von vielen elastischen Fasern durchsetzt ist. Sie beinhaltet vor allem die Glandulae oesophageae, grössere Gefäßnetze und den Plexus submucosus (Meissner).
- Mucosa, bestehend aus der Muscularis mucosae mit glatter Muskulatur und elastischen Sehnen, der Lamina propria mit kollagenem Bindegewebe und elastischen Fasern, sowie der Epithelschicht aus nicht verhornendem Plattenepithel, in das Stroma-



papillen hineinreichen, die Blutgefäße und Nerven enthalten (3).

2. Nervale Versorgung des Ösophagus

2.1. Aufbau

Der Ösophagus wird vom Sympathicus und Parasympathicus innerviert. Die parasympathische Versorgung geschieht durch den Vagus. Sein Ursprung liegt im Nucleus ambiguus und Nucleus dorsalis der Medulla oblongata. Im Nackenbereich schließen sich sympathische Fasern dem Vagus an. Die Pars cervicalis des Ösophagus wird durch den Nervus recurrens versorgt. Der obere Teil der Pars thoracalis erhält Fasern vom linken Nervus recurrens und Rami oesophagei aus dem Vagus. Der untere Teil wird von Zweigen aus dem Plexus pulmonalis innerviert und wie die Pars abdominalis durch Rami oesophagei des Vagus, der etwa sechs Zentimeter über dem Zwerchfell einen Plexus bildet.

Die sympathische Versorgung geschieht entweder durch Anlagerung von Fasern an den Vagus oder durch direkte Innervierung. Die Nerven entspringen dem Ganglion cervicale superius, Ganglion cervicale medium, Ganglion stellatum, Plexus cardiacus und Ganglion coeliacum.

Die Nerven von Vagus und Sympathicus bilden vor allem im unteren Drittel des Ösophagus einen extramuralen Plexus in der Tunica adventitia. Fasern von diesem Geflecht durchdringen die Längsmuskelschicht und verbinden sich mit dem Plexus myentericus (Auerbach). Dieser Auerbachsche Plexus enthält besonders im distalen Abschnitt viele Ganglienzellen. Von hier aus wird die Tunica muscularis innerviert. Äste des extramuralen und des Auerbachschen Plexus formen den Plexus submucosus, der ebenfalls Ganglienzellen enthält. In der Lamina propria dagegen sind keine zu finden. Hier gibt es ein wesentlich dünneres Nervengeflecht, das seine Ausläufer in die Stromapapillen schickt (10,15,17). Ob feine Nervenfasern auch direkt in die Epithelschicht hineinreichen, ist umstritten. Von Champy (14), Milochin (45), Jabonero (33) und Maillet (43) konnten mit dem Lichtmikroskop keine gefunden

werden. Dagegen beschreibt Iwanow bei Tauben (32), Liven bei Wirbeltieren (42), Bargmann und Kolossow beim Menschen (3,38), Rechetnikov bei Schildkröten (47), Cecio und Califano bei Hasen (13) und Rodrigo bei Katzen und Affen (50,51) Nerven im Epithel, die sie lichtmikroskopisch gesehen hatten. Bisher gibt es nur eine einzige Untersuchung mit dem Elektronenmikroskop, die von Robles-Chillida (49) bei Katzen durchgeführt wurde. Er fand Nerven im Epithel des oberen Drittels des Ösophagus.

2.2. Funktionelle Bedeutung

Um die Ösophagusmotilität richtig verstehen zu können, muß man die Speiseröhre in zwei funktionell verschieden innervierte Bereiche unterteilen: Einen Abschnitt mit quergestreifter und einen mit glatter Muskulatur. Bei ersterem unterscheidet man grundsätzlich zwischen primärer und sekundärer Peristaltik. Die primäre Peristaltik entspringt aus dem Nucleus ambiguus, dem bulbären Schluckzentrum, nach Reizung des Nervus laryngeus superior und wird vom Nervus vagus zum Erfolgsorgan fortgeleitet. Sie ist vollständig vorprogrammiert und bedürfte keinerlei Afferenzen aus dem Ösophagus, wird aber tatsächlich durch Reize eines Bolus beeinflusst, die die Kraft der peristaltischen Welle erhöhen. Auch die sekundäre Peristaltik verläuft auf den oben genannten Bahnen, jedoch ist sie von afferenten Reizen aus der Speiseröhre abhängig. Außerdem sind die ausgelösten Kontraktionen weniger intensiv und würden vollständig abklingen, falls der Ösophagus nicht fortlaufend neu gedehnt würde (55). Andere Autoren sind allerdings der Meinung, daß die sekundäre Peristaltik im thorakalen Bereich nicht bolusabhängig ist (23).

Im glattmuskulären Anteil der Speiseröhre konnte im Gegensatz dazu festgestellt werden, daß sich die peristaltische Welle auch ohne Innervierung durch das zentrale Nervensystem und den Nervus vagus fortsetzt. Andererseits wurde gezeigt, daß eine Reizung des Nervus vagus sehr wohl eine Kontraktion in diesem Bereich bewirkt. Man schloß daraus, daß die Motilität allein durch einen intraparietalen Nervenplexus kontrolliert wird, dessen Fähigkeit zur Auslösung von Impulsen durch eine zentrale Beteiligung erleichtert wird. Diese Muskelaktionen werden als autonome oder

tertiäre Peristaltik bezeichnet, wobei der letztere Begriff von anderen Autoren für ungeordnete, nicht fortschreitende, lokale Kontraktionen benutzt wird (23,54). Das histologische Korrelat dieses intraparietalen Nervenplexus (Auerbach) sind die Ganglienzellen, die durch Versilberungsmethoden in agyrophile und agyrophobe Typen unterschieden werden können und in der ganzen Länge des Ösophagus zu finden sind. Diese senden verschiedene Arten von Nervenfasern zur glatten Muskulatur aus. So konnten folgende Fasern unterschieden werden: Cholinerge excitatorische, adrenerge gemischte, nicht cholinerge und nicht adrenerge mit ATP als Transmitter, nicht cholinerge excitatorische und peptiderge, die die Fähigkeit besitzen, adrenerge regulieren zu können (23,72). Die afferente Bahn ist dagegen weit weniger gut untersucht. Es ist bekannt, daß sowohl corpusculäre als auch freie Nervenendigungen für die Aufnahme von Reizen vorhanden sind. Greving (19) fand schon 1931 bei der Katze Vater-Pacinische Lamellenkörperchen, Meissnersche Tastkörperchen, neuromuskuläre Spindeln und sensible Knäuelbildungen, die er für die Regulation der Ösophagusperistaltik verantwortlich machte. Cecio und Califano (13) beschrieben beim Hasen Ruffinische Körperchen in der Submucosa, und Rodrigo et al. (50,51) zeigten beim Affen die Existenz von verschiedenen, sowohl subepithelial als auch intraepithelial gelegenen, corpusculären Endstrukturen und freien Nervenendigungen im oberen Drittel des Ösophagus. Sircus et al. (64) glauben, daß sogar Merkel-Zellen in der Mucosa des obersten Anteils der Speiseröhre vorkommen. Die Funktion dieser Nervenendigungen wird hauptsächlich in der Weitergabe von mechanischen Reizen gesehen (2,12). Daneben sollen sie aber auch für thermische und chemische Einflüsse empfänglich sein, wofür nach klinischen Beobachtungen die individuelle Empfindlichkeit jedoch sehr verschieden ist (60). Schließlich sind auch noch Schmerzrezeptoren, vor allem im proximalen Anteil (8,60) und an den physiologischen Engen des Ösophagus (17), vorhanden. Im distalen Bereich dagegen ist die Sensibilität sehr gering (15,60).

Wie in den übrigen Abschnitten der Speiseröhre steht auch im Bereich des UÖS die Muskulatur unter dem Einfluß einer zentralen und intramuralen Kontrolle. So konnten Denervierungsversuche zeigen, daß die Cardia trotz Durchtrennung aller zuführen-

den sympathischen und parasympathischen Nervenfasern immer noch einen gewissen Tonus aufweist. Trotzdem spielt der Nervus vagus für die übergeordnete Koordination des UÖS die wichtigste Rolle. Er entsendet excitatorische Fasern, die den Tonus anheben und inhibitorische Fasern, die ihn herabsetzen. Zur Öffnung des Sphinkters beim Schluckvorgang wird die Funktion der erregenden Fasern unterbrochen, und die hemmenden Fasern werden aktiviert. Der Sympathicus hebt den Tonus der Cardia an; so wurde nach dessen Ausschaltung eine Druckabnahme um etwa ein Fünftel registriert. Für die Erschlaffung des Sphinkters scheint er nicht mit verantwortlich zu sein (23,55).

3. Refluxkrankheit

3.1. Definition

Drei Begriffe sind in diesem Zusammenhang sorgfältig voneinander zu trennen: Gastroösophagealer Reflux, Refluxkrankheit und Refluxösophagitis. Gastroösophagealer Reflux ist das Eindringen von Magen- und/oder Dünndarmflüssigkeit in die Speiseröhre. Man unterteilt weiter in einen physiologischen und einen pathologischen Reflux. Eine Unterscheidung wurde bislang auf rein quantitative Weise unternommen, wobei die Grenze zwischen gesund und krank nicht eindeutig festlegbar war. In der neuesten Literatur (75) wird nun der hauptsächlich in der Schlafphase auftretende Reflux für pathologisch, der nur am Tag, vor allem nach den Mahlzeiten vorkommende dagegen für physiologisch erklärt. Die Refluxkrankheit ist das Beschwerdebild, das bei pathologischem Reflux entsteht (24). Andere Autoren sind der Meinung, daß zusätzlich noch ein Versagen des Selbstreinigungsmechanismus des Ösophagus hinzukommen muß und bezeichnen das Ganze dann als "nicht mehr kompensierten Reflux" (27). Die Befunde bei einer Refluxkrankheit sind entweder eine Ösophagitis zusammen mit subjektiven Beschwerden des Patienten oder auch nur eines der beiden Krankheitsbilder. Die Ösophagitis ist zum einen eine morphologische und zum anderen eine makroskopische Diagnose. Auch hier hat man beobachtet, daß in manchen Fällen die histologischen Befunde nicht mit den endoskopisch getroffenen Beobachtungen übereinstimmen, weshalb auf keine der beiden Diagnosen verzichtet werden sollte (24).

In erster Linie kommt deshalb, wie später noch genauer dargelegt wird, die Endoskopie mit ihrer Möglichkeit zur Entnahme einer Biopsie für die Diagnostik einer Ösophagitis zur Anwendung.

3.2. Makroskopische und histologische Veränderungen

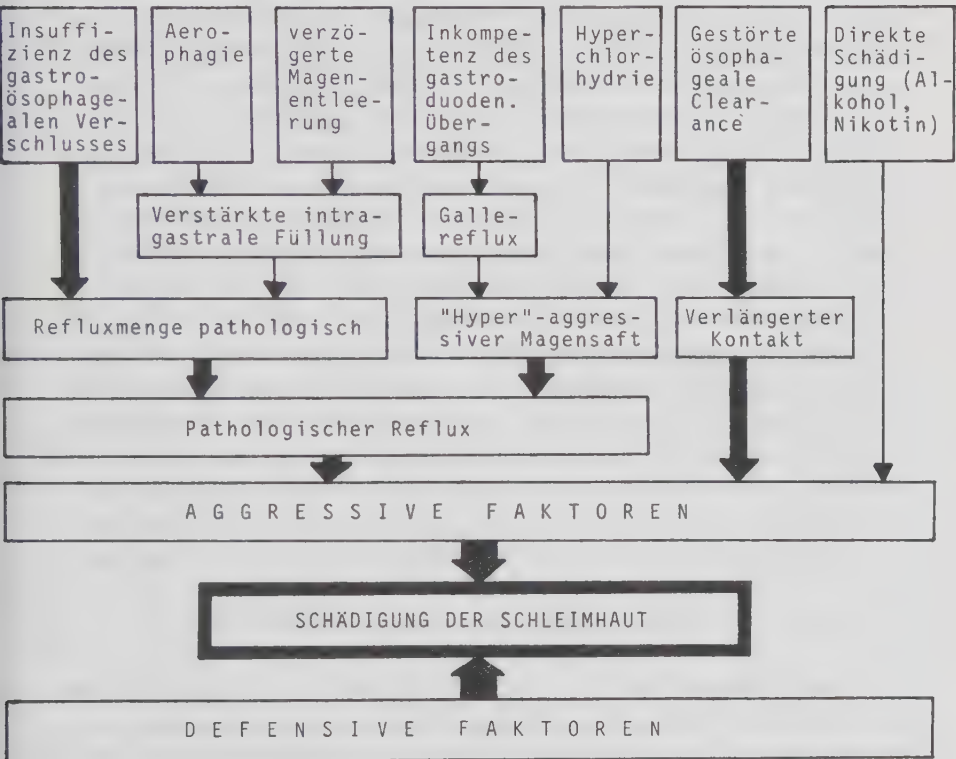
Im deutschen Sprachraum wird die makroskopische Stadieneinteilung der Refluxösophagitis nach Savary und Miller vorgenommen (52). Stadium I entspricht "einzelnen oder mehreren nicht konfluierenden Schleimhautveränderungen mit oberflächlichen Erosionen". Im Stadium II "konfluieren die Schleimhautveränderungen, ohne den ganzen Umfang des Ösophagus einzunehmen". Beim Stadium III "umfassen die Läsionen zirkulär die ganze Ösophagusschleimhaut". Das Stadium IV zeigt "chronische Schleimhautveränderungen, die zur Narbenbildung führen" (60). Dazu gehört auch der Barret-Ösophagus (71).

Die histologischen Veränderungen sind zur Zeit noch nicht einheitlich klassifiziert. Ismail-Beigi et al. (30,31) und andere Autoren (34,46) haben als Antwort auf pathologischen Reflux eine hyperregeneratorische Ösophagopathie mit einer Basalzellhyperplasie und einer Papillenelongation festgestellt. Stadelmann (66) ist der Ansicht, daß es sich hierbei um eine Vorstufe der Entzündung handelt. Seefeld et al. (61,74) konnten die obigen Befunde nicht bestätigen, sondern fanden eine starke Vermehrung der neutrophilen und/oder eosinophilen Granulocyten in der Lamina propria als Charakteristikum der Ösophagitis. Wieder andere Autoren (66) sehen in einer lamellären Auflockerung der Plattenepithelschicht und zusätzlich einer leukocytären, lymphocytären und plasmacellulären Infiltration die wichtigsten histologischen Kennzeichen. Dies wird wiederum von Seefeld et al. (61) bestritten, die diese Zellen als Bestandteile des normalen Ösophagusepithels betrachten. Rösch (52) hält schließlich überhaupt keine der aufgeführten Kriterien zur Klassifikation der Ösophagitis für geeignet. Von Pathologen (16) wird eine Einteilung in fünf Formen gewählt: "1. Geringgradige, 2. mäßig stark ausgeprägte, 3. nekrotisierende Ösophagitis, 4. phlegmonöse und 5. chronisch unspezifische granulierende Entzündung". Eine Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop stellte den Verlust von Mikro-

villi, den Zellfortsätzen für die Desmosomen, an der Schleimhautoberfläche bei einer Ösophagitis fest (25).

3.3. Pathogenese

Abbildung 2: Pathogenese der Ösophagitis



Modifiziert nach Hellemans et al. (24)

Wie auf der obenstehenden Abbildung zu sehen ist, sind hauptsächlich vier Faktoren für die Entstehung einer Ösophagitis entscheidend.

Aggressive Faktoren:

- Insuffizienz des gastroösophagealen Verschlusses
- Besonders aggressiver Magensaft
- Verlängerter Kontakt des Refluats mit der Schleimhaut

Defensive Faktoren:

d) Mangelnde Abwehrfunktionen des Ösophagusepithels

Zu a) Die wichtigste anatomische Struktur zum Abschluß der Speiseröhre vom Magen ist der untere Ösophagussphinkter (UÖS). Er wird benötigt, da der Druck im Abdominalbereich größer ist als der im Thorakalbereich, wo der Ösophagus gelegen ist. Würde es diesen Verschuß nicht geben, könnte ständig Magensaft in die Speiseröhre gedrückt werden. Bei Patienten mit Refluxkrankheit ist der Ruhedruck im UÖS geringer als bei gesunden Personen. Zusätzlich kann der Ruhetonus auch weniger stark durch physiologische oder medikamentöse Reize gesteigert werden. Außerdem konnten neurale Fehlsteuerungen gefunden werden, wobei sich der Sphinkter für wenige Augenblicke ohne erkennbaren Grund von selbst öffnet. Neben dem UÖS sind noch auxiliäre Antirefluxmechanismen wirksam. Diese sind jedoch teilweise umstritten und wohl auch von minderer Bedeutung. Die Ursache für die Beobachtung, daß die primäre Refluxkrankheit so gut wie immer mit einer Hiatushernie einhergeht, Patienten mit Hiatushernie dagegen zum Großteil keinen pathologischen Reflux aufweisen, ist noch nicht mit Sicherheit geklärt (62). Dankbar wäre zum einen, daß eine Hernie in manchen Fällen die auxiliären Antirefluxmechanismen außer Funktion setzt, zum anderen könnte sie durch anatomische Besonderheiten bei ihrer Fixierung im umgebenden Gewebe die Druckentwicklung im UÖS beeinträchtigen (37).

Zu b) Verschiedene Autoren (27,29,58) konnten experimentell zeigen, daß Gallosalze eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Ösophagitis spielen. Ob die Magensalzsäure auch allein zur Entzündung führt und sie unterhalten kann, wurde am Lebenden bisher noch nicht untersucht. Dagegen konnte beobachtet werden, daß auch alkalischer Reflux, z.B. nach totaler Gastrektomie, zur Ösophagitis führt (24).

Zu c) Die Kontaktzeit des Refluats mit der Schleimhaut wird durch drei Faktoren beeinflusst. Dies sind die Körperlage, die Peristaltik und die Salivation. Die aufrechte Körperlage verkürzt, die liegende verlängert die Kontaktzeit durch die Einwirkung der Schwerkraft. Die normale Peristaltik befördert eingeströmtes

Refluat sofort wieder in den Magen zurück. Bei Patienten mit Ösophagitis wurde dagegen eine gestörte Koordination mit gehäuft nicht propulsiven Kontraktionen beschrieben (63). Der Speichelfluß schließlich verkürzt die Kontaktzeit durch Auslösung von primären peristaltischen Wellen (24).

Zu d) Eine unterschiedlich ausgeprägte Beschaffenheit der Schleimhautabwehrfunktion wird aus folgenden Befunden geschlossen. Zum einen kann die Ösophagitis durch Medikamente beeinflusst werden, die sich gegen keinen der aggressiven Faktoren richten (z.B. Carbenoxolon). Zum anderen zeigt sich ein gehäuftes Zusammentreffen von Magen- und Duodenalgeschwüren mit einer Ösophagitis (24,66), obwohl verschiedene aggressive Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden. Das morphologische Korrelat der Schleimhautabwehr konnte noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Es wurden jedoch membrane-coating granules (MCG) im lumennahen Teil des Epithels, wie sie auch in der Haut vorkommen, gefunden. Man nimmt an, daß es ihre Aufgabe ist, eine Art Kittsubstanz zu bilden, die sowohl den Verlust von Gewebsflüssigkeit nach außen, als auch das Eindringen von Stoffen in das Epithel verhindern soll (28,68,69).

3.4. Klinik

Das häufigste Symptom der Refluxkrankheit ist der epigastrische Schmerz, welcher jedoch auf Grund der vielen Differentialdiagnosen keine Spezifität besitzt (8,27).

Zweithäufigstes Symptom ist das Sodbrennen, das als retrosternales Brennen oder Hitzegefühl empfunden wird. Es entsteht beim Kontakt der Ösophagusschleimhaut mit irritierenden Substanzen, wie z.B. Magensaft, Fruchtsäften, heißer Nahrung oder einer Salzsäurelösung. Sodbrennen beweist aber nicht immer, daß eine Refluxösophagitis vorliegt. So kann man manchmal selbst bei heftigstem Sodbrennen keine histologischen Zeichen einer Entzündung finden. Es kommt aber auch vor, daß trotz einer gesicherten Ösophagitis kein Brennen empfunden wird (8,27,52,66).

Bei nächtlichen Regurgitationen in der Anamnese kann die Dia-

gnose einer Refluxkrankheit als gesichert gelten, wobei zusätzlich häufig noch über Husten und Dyspnoe geklagt wird, wenn das Refluat aspiriert wurde. Eine Mehrzahl der Patienten berichtet jedoch nicht über diese Symptome, da sie eine zusätzliche Schädigung des oberen Ösophagus sphinkters zur Voraussetzung haben. Bei ausschließlich während des Tages auftretenden Regurgitationen bleiben die schädlichen Auswirkungen auf die Schleimhaut gering, da die sofort einsetzende Peristaltik die Kontaktzeit des Magensaftes sehr gering hält (8).

Odynophagie und Dysphagie sind ein häufiges Symptom bei einer peptischen Stenose in der Speiseröhre und bei atypischen Ösophagitiden, wie z.B. einer Herpes-Ösophagitis. Dysphagie ist aber auch ein Spätsymptom bei malignen Tumoren im Ösophagus (52, 8).

Nebenbefunde mit relativ seltenem Auftreten sind Nausea, Erbrechen, Hypersalivation und Blutungen aus Ulcera (8).

3.5. Diagnostik

Zur Diagnostik stehen drei verschiedene Untersuchungsarten zur Verfügung: Die Endoskopie, die Röntgenuntersuchung und Funktions- tests. Die Endoskopie wird von den meisten Autoren (7,9,44,52, 66) als die effektivste Methode anerkannt, da mit ihr schon leichtere Formen der Ösophagitis entdeckt werden können und man durch gezielte Biopsien noch zusätzlich histologische Befunde erhält. Die Frage ob ein starres oder flexibles Endoskop verwendet werden soll, wird im Normalfall zu Gunsten des letzteren entschieden, da mit ihm die Untersuchung gefahrloser und weniger aufwendig ist. Dem starren Instrument bleiben Spezialfälle vorbehalten, bei denen größter Wert auf optimale Sicht und Biopsiegewinnung gelegt wird (9,44).

Die Röntgenuntersuchung kann dagegen die genaue Topographie des Ösophagus erfassen. Außerdem wird der Ablauf der peristaltischen Kontraktionen sichtbar, und auch Hiatushernien können besser beurteilt werden. Allerdings erfaßt man selbst mit einer hypotonen Doppelkontrastdarstellung Schleimhautschäden erst im fort-

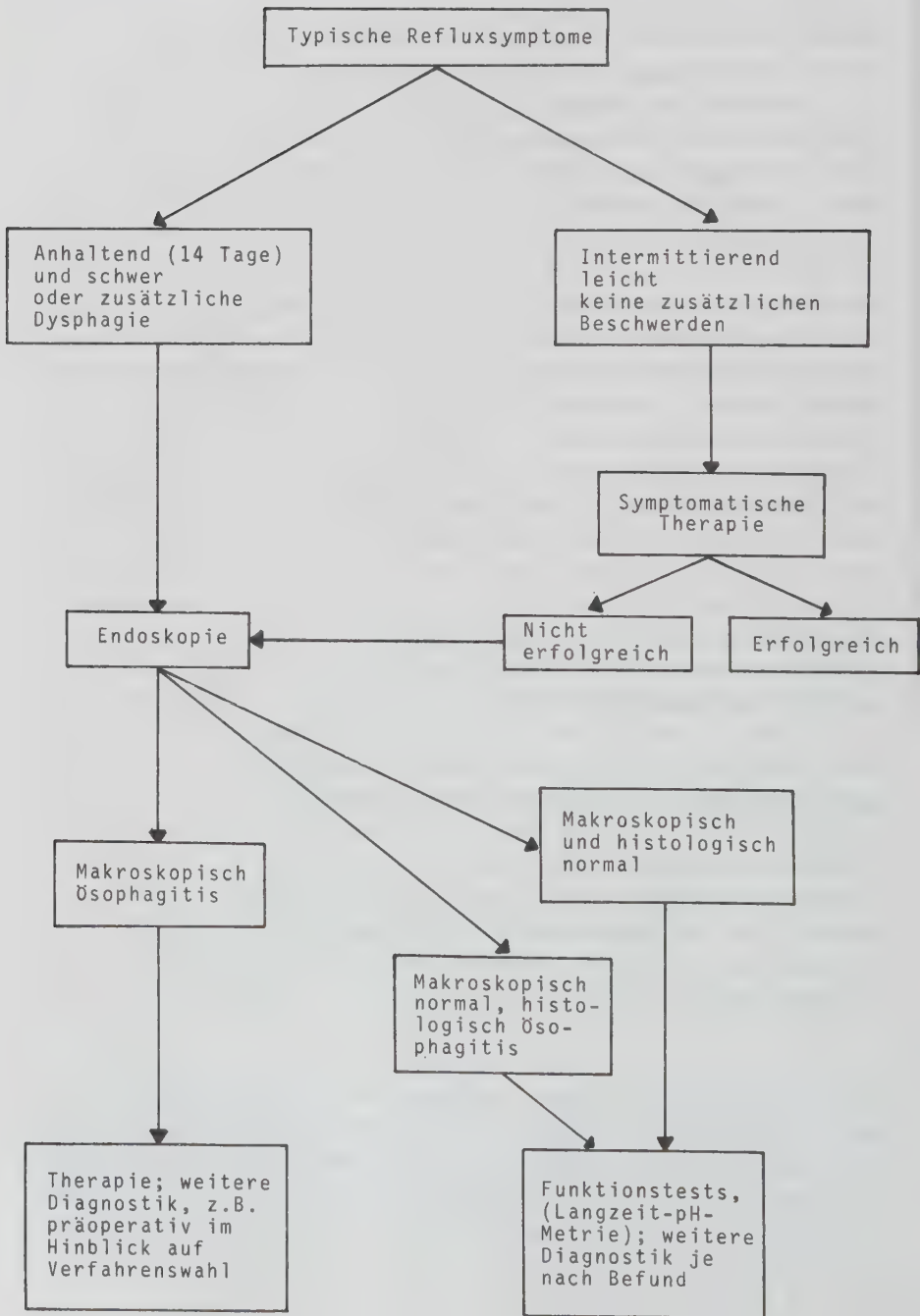
geschrittenen Stadium (70).

Aus praktischen Überlegungen heraus kommen Funktionstests erst dann zur Anwendung, wenn weder endoskopische noch röntgenologische Untersuchungsmethoden eine eindeutige Diagnose zulassen. Ein qualitatives Verfahren ist der Säureperfusionstest nach Bernstein, wobei der Ösophagus alternierend mit Salzsäure und Kochsalzlösung perfundiert wird. Im Falle einer Refluxösophagitis sollte der Patient bei HCl Sodbrennen verspüren, das nach Spülung mit NaCl nachläßt. Der Wert dieses Tests ist jedoch recht gering, da er häufig zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen führt (27,52,66). Zu den quantitativen Untersuchungsverfahren werden die pH-Metrie und die Ösophagusmanometrie gezählt. Erstere gibt einen direkten Aufschluß über die Fähigkeit der Speiseröhre zur Selbstreinigung. Der geeignetste Test hierzu ist die Langzeit-pH-Metrie, bei der eine pH-Sonde für etwa 24 Stunden im Ösophagus verbleibt. Mit der Ösophago-manometrie können der Ort des UÖS, seine Verschlufkraft und die Peristaltik der Speiseröhre erfaßt werden. Im experimentellen Stadium ist schließlich noch ein Verfahren zur Messung der Potentialdifferenz an der Mucosa, mit der es möglich sein soll, eine verläßliche Entscheidung zu treffen, ob eine Ösophagitis vorliegt (35).

Die Indikationen für ein diagnostisches Vorgehen sind in der Abbildung auf der nächsten Seite dargestellt.

Abbildung 3: Diagramm zum praktischen Vorgehen bei der Diagnostik

Modifiziert nach A.L. Blum und J.R. Siewert (9)



III. Spezieller Teil

1. Methodik

1.1. Biopsien

1.1.1. Herkunft

1.1.1.1. Patienten ohne Ösophagitis

Die Patienten ohne Ösophagitis wurden als Kontrollgruppe genommen, um die Verhältnisse im physiologischen Zustand beobachten zu können. Die Auswahl der Patienten erfolgte rein zufällig. Es wurden von Personen Biopsien entnommen, bei denen auf Grund einer Magen-Darm-Erkrankung eine endoskopische Untersuchung vorgenommen wurde und sich dabei eine makroskopisch unauffällige Schleimhaut im distalen Ösophagus zeigte. Außerdem konnten noch Gewebeproben von zwei in der Chirurgie wegen eines malignen Prozesses im oberen Teil des Ösophagus resezierten Speiseröhren verwendet werden. Das Alter der Patienten reichte von 25 bis 84 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 53 Jahre. Es wurden von insgesamt 11 verschiedenen Personen Biopsien entnommen. Ihr Geschlecht verteilte sich auf drei weibliche und acht männliche Patienten, d.h. 27,3 % waren Frauen und 72,7 % Männer.

1.1.1.2. Patienten mit Ösophagitis

Auch die Patienten mit Ösophagitis wurden rein willkürlich ausgewählt. Bei einem Teil war die Diagnose ein Zufallsbefund im Verlauf einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, bei einem anderen wurde gezielt auf Grund von Beschwerden der Patienten während des stationären Aufenthalts danach gefahndet, und bei einem wiederum anderen Teil entnahm man die Biopsien im Zuge einer Nachuntersuchung bei bekannter Refluxkrankheit. Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 78 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre. Die Biopsien stammten von insgesamt 14 verschiedenen Personen. Davon waren drei weiblichen und 11 männlichen Geschlechts, das sind 21,4 % weibliche und 78,6 % männ-

liche Patienten.

1.1.2. Entnahme

Der Großteil der Gewebeproben wurde mit Biopsiezangen gewonnen, die durch einen Kanal in den flexiblen Fiberendoskopen geschoben werden können. Ein Nachteil dieser Methode ist, daß nur sehr kleine Biopsiestücke erfaßt werden, die gewöhnlich nur das Epithel ohne Lamina propria beinhalten (31,39,44). Außerdem sind nach Miller und Savary (44) "die Gewebeproben sehr oft unpräzise, selbst wenn sie von erfahrenen Untersuchern ausgeführt werden". Als Biopsieentnahmestelle wurde bei den Patienten ohne Ösophagitis ein Ort etwa drei Zentimeter oberhalb der Ora serrata gewählt. Bei den Patienten mit Ösophagitis wurden aus dem Randbereich und dem Grund der Erosionen oder Ulcera Proben entnommen, die allesamt im distalen Bereich der Speiseröhre lagen. Aus frisch resezierten Speiseröhren konnten zwei verschiedene Biopsien entnommen werden, wodurch wir auch Gewebestücke mit Mucosa, Submucosa und Tunica muscularis erhielten. Die Anzahl der gewonnenen Proben schwankte zwischen zwei und 20 pro Patient, wobei letztere aus den chirurgischen Präparaten stammten. Die Anzahl der endoskopisch entnommenen Präparate lag durchschnittlich bei 3,7 Stück. Davon wurden im Falle einer makroskopisch festgestellten Ösophagitis jeweils zwei Stücke zur histologischen Begutachtung in die Pathologie geschickt.

1.1.3. Beurteilung

Die Beurteilung des Ausmaßes der Ösophagitis wurde einmal makroskopisch vom untersuchenden Arzt vorgenommen, der die Stadieneinteilung nach Savary und Miller (60) benutzte. Zum anderen wurden die Biopsien histologisch im Pathologischen Institut der Universität Erlangen (Professor Becker) begutachtet. Deren Ergebnisse konnten jedoch nicht immer eindeutig ausfallen, da ihnen meistens nur Epithel und nicht die zur Beurteilung wichtige Lamina propria zur Verfügung stand.

1.1.4. Patientenübersicht

In den nachfolgenden Tabellen sind die Patienten ohne Ösophagitis lediglich mit Namensinitialen, Geschlecht und Alter aufgeführt, bei den Patienten mit Ösophagitis sind zusätzlich die Ergebnisse der makroskopischen und histologischen Begutachtung, sowie die Klinik zusammengefaßt.

Tabelle 2. Patienten ohne Ösophagitis

Nummer	Name	Geschlecht	Alter
1	J.B.	♂	47
2	H.C.	♂	52
3	A.H.	♂	59
4	A.H.	♀	73
5	E.H.	♀	49
6	M.J.	♂	84
7	K.K.	♂	51
8	J.P.	♂	57
9	L.R.	♂	25
10	L.Sch.	♂	60
11	E.S.	♀	26

1.1.5. Verarbeitung

Die für die elektronenmikroskopische Untersuchung gedachten Biopsiepartikel wurden sofort nach ihrer Entnahme in 2,5 %iger Glutaraldehyd-Lösung, die Kakodylatpuffer enthielt, für vier Stunden fixiert. Danach wurden sie bis zur weiteren Verarbeitung in mit Saccharose versetztem Kakodylatpuffer gelagert. Die endgültige Fixierung wurde mit 1 %iger Osmiumtetroxidlösung vorgenommen, die anschließend mittels einer Tyrodelösung wieder ausgewaschen wurde. Es folgte eine Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe, wonach die Präparate in Propylenoxid gegeben wurden. Die Einbettung erfolgte in Epon. Dazu wurde eine Mischung aus Epon und DDSA (=Dodecanylbernsteinsäureanhydrid) und eine Mischung aus Epon und MNA (=Methylnadicanhydrid) zusammengegeben und mit dem Beschleuniger DMP-30 (=p-Dimethylaminomethylphenol) versetzt. Nach zweitägiger Aushärtung bei 60 Grad Celsius waren

Tabelle 3: Patienten mit Ösophagitis

Nummer	Name	Geschlecht	Alter	Klinik	Endoskopie	Histologie
1	C.C.	♀	44	Häufiges Aufstoßen, retrosternales Brennen, Dysphagie	Stadium I	Entzündliche Infiltrate nur in geringem Ausmaß vorhanden
2	G.D.	♂	61	Obstruktionsgefühl bei festen Speisen, keine Schmerzen	Stadium IV Brachy-ösophagus	Chronisch unspezifische Ösophagitis im Bereich mit Plattenepithel
3	K.E.	♀	22	Postprandiale und nächtliche epigastrische Schmerzen	Stadium I	Mäßiggradige, chronisch unspezifische Ösophagitis
4	H.F.	♂	42	Regurgitationen, epigastrische Schmerzen	Stadium III alkalische Reflux-ösophagitis	Fibrinoide leukocytaire Nekrosezonen, Granulationsgewebe
5	G.G.	♂	77	Retrosternales Brennen, Dysphagie	Stadium IV Brachy-ösophagus	Peptischer und leukocytyärer Nekrosesaum, chronisch entzündlich infiltrierte Lamina propria
6	M.G.	♀	50	Beschwerdefrei	Stadium I	Ösophagitis mit Schleimhautulceration
7	J.H.	♂	56	Beschwerdefrei	Stadium III	Fibrinöse Nekrosen
8	V.J.	♂	34	Beschwerdefrei	Stadium I	Geringgradige, chronisch unspezifische Ösophagitis

Nummer	Name	Geschlecht	Alter	Klinik	Endoskopie	Histologie
9	K.K.	♂	78	Beschwerdefrei nach Bougierung einer peptischen Stenose, vorher Bolusgefühl	Stadium IV Brachy- ösophagus	Basalzellhyperplasie, Papillenenlongation, entzündliche Infiltration der Lamina propria
10	D.L.	♂	39	Aufstoßen, ständig brennende Schmerzen im proximalen Ösophagus	Stadium IV Brachy- ösophagus, Ulcus	Peptisches Ulcus an der Schleimhautgrenze
11	K.M.	♂	26	Beschwerdefrei	Stadium I	Ösophagitis mit mäßig vielen entzündlichen Infiltraten
12	V.R.	♂	50	Beschwerdefrei	Stadium II	Kleine Erosionen, sonst unauffällig
13	H.R.	♂	37	Schluckstörungen, Dysphagie, zeitweilig retrosternale Schmerzen	Stadium IV zirkuläres Ulcus, peptische Stenose	Peptisches Ulcus, Umgebung mit mäßig entzündlichen Infiltraten
14	P.Sch.	♂	42	Regurgitationen, Dysphagie, stechende Schmerzen im Epigastrium hauptsächlich postprandial und nachts	Stadium IV peptische Stenose, Sklerodermie	Peptisches Ulcus, Nekrosen, reichliche entzündliche Infiltrate

die Biopsiepartikel bereit für den Schneidevorgang. Dieser wurde mit dem Ultramikrotom "Ultracut" von Reichert-Jung vorgenommen. Die Semidünnschnitte mit einer Dicke von einem Mikrometer, die für die Auswertung im Lichtmikroskop der Marke Dialux 20 von Leitz bestimmt waren, wurden mit Glasmessern angefertigt. Einer Hitzefixierung auf Objektträgern und einer Anfärbung mit Azur-Methylenblau-Saccharose-Lösung folgte die Einbettung in Eukitt. Eine spezielle Nervenanfärbung mit der Osmium-Zinkjodidmethode von Maillet (56) mißlang, da das Epon von diesen Stoffen nicht durchdrungen werden konnte. Im nächsten Arbeitsschritt wurden die Eponblöcke unter der Stereolupe soweit zugetrimmt, daß nur die interessierenden Gebiete ultradünn geschnitten werden mußten. Zur Herstellung dieser Ultradünnschnitte mit einer Dicke von ungefähr 40 bis 50 nm kamen zum Teil Glasmesser und zum Teil ein Diamantmesser zur Verwendung. Für die Betrachtung im Elektronenmikroskop wurden diese Schnitte schließlich auf Kupfernetze gebracht und mit Uranylacetat fünf Minuten bei Zimmertemperatur und mit Bleicitrat für zwei Minuten bei 100 Grad Celsius kontrastiert (18,40,57).

1.2. Auswertung mit dem Lichtmikroskop

Das Lichtmikroskop hatte zwei Aufgaben zu erfüllen. Zum einen wurde es, wie schon im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, zur Festlegung der für die Elektronenmikroskopie brauchbaren Schnittebenen verwendet. Zum anderen konnten die von der Pathologie beschriebenen Veränderungen wie entzündliche Infiltration, Papillenelongation, Basalzellhyperplasie und Nekrosen sowie die normalen Verhältnisse in einer Übersichtsvergrößerung noch einmal dargestellt werden.

1.3. Auswertung mit dem Elektronenmikroskop

1.3.1. Prinzip der Elektronenmikroskopie

Man unterscheidet zwei grundlegende Systeme: Die Rasterelektronenmikroskopie und die Transmissionselektronenmikroskopie. Für die beschriebenen Untersuchungen stand letzteres zur Verfügung, ein Elmiskop I A der Firma Siemens. Der Vorteil der Elektronen-

mikroskopie gegenüber der Lichtmikroskopie besteht in ihrem wesentlich höheren Auflösungsvermögen, das durch die kürzere Wellenlänge der Elektronenstrahlung gegenüber dem sichtbaren Licht bedingt ist. Im Prinzip werden Elektronen aus einer Kathodenheizspirale emittiert und durch eine sehr hohe Anodenspannung beschleunigt, durch magnetische Blenden gebündelt und durch das Präparat gelenkt, bis sie schließlich auf einen Leuchtschirm treffen, auf dem die Abbildung der Strukturen erscheint.

1.3.2. Vorgehen

1.3.2.1. Allgemeines

Von jedem Biopsieteilchen wurden zwischen drei und 24 Ultradünnschnitte angefertigt, was eine Gesamtzahl von 173 bestückten Netzchen ergab. Jedes einzelne wurde systematisch abgesucht, wichtige Gebiete abphotographiert und über die Ergebnisse Buch geführt. So wurden im Verlauf der gesamten Untersuchung 5133 Netzfelder mit einer Kantenlänge von je $85\text{ }\mu\text{m}$ durchgesehen; das ergibt eine Gesamtfläche von $37,09\text{ mm}^2$, die sich in $33,29\text{ mm}^2$ Epithel, $2,33\text{ mm}^2$ Submucosa und $1,47\text{ mm}^2$ Tunica muscularis aufteilt.

1.3.2.2. Beurteilung der Epithelstruktur

Hierbei wurde besonderer Wert auf die Veränderungen im Zellverband gelegt, die durch eine mögliche chemische Schädigung hervorgerufen werden können. Diese könnten sich in einer Beeinflussung der Desmosomenbindung und des Zellaufbaus, insbesondere der MCG-Granula äußern.

1.3.2.3. Suche nach Nerven im Epithel

Um auch kleineren Nervenfasern im Verlauf folgen zu können, wurden in drei Fällen Serienultradünnschnitte vorgenommen. Dabei wurde von 100 aufeinanderfolgenden, etwa 40 nm dünnen Schnitten, jeder zehnte auf ein Kupfernetz gebracht, sodaß in einem Block von vier Mikrometern Dicke die Strukturveränderungen relativ kontinuierlich verfolgt werden konnten. Das Augenmerk richtete sich

vor allem auf die Basalmembran zwischen Lamina propria und Epithel bzw. zwischen Stromapapillen und Epithel, durch die eventuell vorkommende intraepitheliale Nerven treten müßten.

1.3.2.4. Suche nach Nerven in der Tunica muscularis, Submucosa, Lamina propria und den Stromapapillen

Gewebe aus der Tunica muscularis war nur in zwei chirurgischen Präparaten vorhanden; insofern konnten hier keine vergleichenden Untersuchungen zwischen entzündetem und gesundem Gewebe vorgenommen werden. Es wurden jedoch Nerven photographiert, um Unterschiede in ihrer Größe und der Anzahl der Transmittervesikel gegenüber den mehr lumenwärts gelegenen Nerven feststellen zu können.

Ähnliches kann über die Submucosa und die Lamina propria gesagt werden. Hier standen neben den beiden oben genannten Präparaten noch Biopsien von einer gesunden Person und einem Patienten mit Barret-Ösophagus zur Verfügung, wobei es sich bei letzterem um ein Gebiet unter Zylinderepithel handelte.

Die wichtigste Untersuchung war demnach die der Nerven in den Stromapapillen. Es wurden die Präparate von acht gesunden und von elf an Ösophagitis erkrankten Personen ausgewählt. Es konnten 75 Papillen bei ersteren und 82 Papillen bei letzteren, also insgesamt 157 mit den darin enthaltenen Nerven photographiert werden. Um eine möglichst quantitative Auswertung der gefundenen Unterschiede zu erhalten, wurden die Papillen und Nerven morphometrisch analysiert.

1.3.3. Morphometrische Ausmessung

1.3.3.1. Prinzip

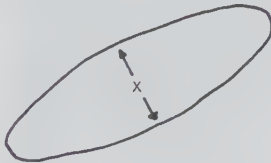
Die Ausmessung konnte mit einem Manual-Optic-Processing (MOP) System (MOP-AM 02) der Firma Kontron vorgenommen werden. Dabei wurden die Umrisse der Nerven bzw. Papillen mit einem Auswertestift umfahren und über ein elektronisches Planimeter, das auf magnetischem Weg die Impulse des Stiftes registrierte, an einen

Mikroprozessor weitergegeben. Dieser errechnete daraus die Fläche und den Durchmesser der Nerven bzw. Papillen und leitete die Werte an einen Kleinrechner der Marke Hewlett-Packard weiter; der sie zu statistisch verwertbaren Ergebnissen zusammenfaßte.

1.3.3.2. Vorgehen

Es wurde die Fläche der einzelnen Papillen gemessen sowie der Durchmesser der Axonbündel (Axone zusammen mit umgebender Schwannscher Scheide), der einzelnen Axone und der Papillen. Die Bestimmung der Fläche geschah, um eine Veränderung der Häufigkeit des Vorkommens von Nerven in den Papillen mit der Größe des beobachteten Areal_s in Verbindung bringen zu können. Da die Stromapapillen nicht exakt transversal durchgeschnitten waren, stellten sie sich auf den Photographien meist als ellipsoide Gebilde dar. Um den wahren Durchmesser zu erhalten, wurde deshalb eine Gerade an der weitesten Stelle des Querdurchmessers zur Bestimmung verwendet:

Abbildung 4:



x = wahrer Durchmesser

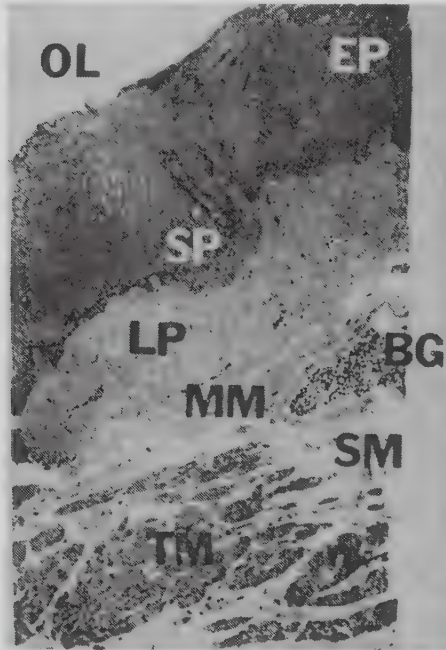
Analog dazu war das Verfahren bei den Axonbündeln und den Einzelaxonen. Dieser Parameter wurde gewählt, um eine Beziehung zwischen der Dicke der Papillen und dem Vorkommen von Nerven herstellen zu können, sowie um die wahren Unterschiede in der Größe der Axonbündel und der Einzelaxone im geschädigten und nicht geschädigten Epithel zu bestimmen (11).

2. Ergebnisse

2.1. Lichtmikroskopie

Der physiologische Aufbau der Ösophaguswand ist auf den folgenden drei Photographien dargestellt.

Abbildung 5: Querschnitt durch eine normale Ösophagusschleimhaut
Übersichtsaufnahme (Vergrößerung: 300x)



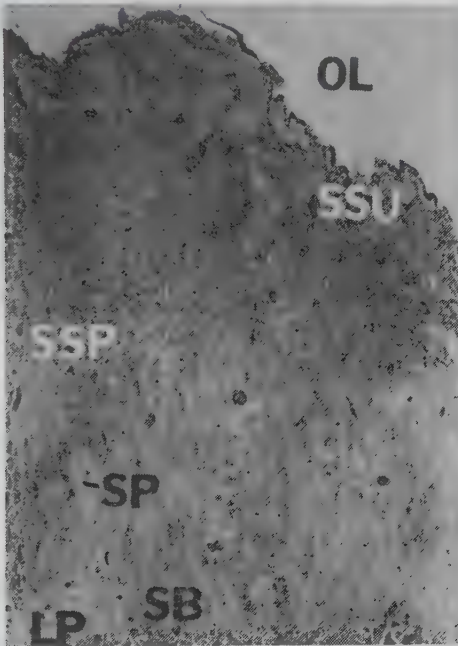
OL = Ösophaguslumen
EP = Epithel
SP = Stromapapillen
LP = Lamina propria
MM = Muscularis mucosae
BG = Blutgefäß
SM = Submucosa
TM = Tunica muscularis

Die Charakteristika der normalen Ösophagasmucosa sind auf den nächsten Detailaufnahmen veranschaulicht.

Die Lamina propria besteht aus reticulärem Bindegewebe, in das vor allem Lymphocyten eingelagert sind. Das Epithel beginnt mit der Basalzellschicht, die aus einem dünnen Band kleiner zylindrischer Zellen zusammengesetzt ist. In diese Schicht reichen Stromapapillen, die sich nur mäßig weit nach oben ausdehnen. Das Stratum spinosum ist durch seine relativ großen Interzellular-

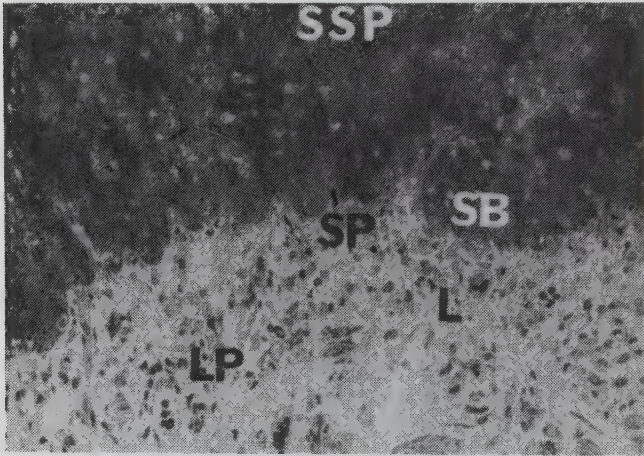
larspalten gekennzeichnet und macht den größten Teil des Epithels aus. In dem ans Ösophaguslumen angrenzenden Stratum superficiale rücken die Zellen wieder näher zusammen und flachen ab, behalten aber bis ganz oben hin ihre Zellkerne (48).

Abbildung 6: Querschnitt durch das Epithel eines normalen Ösophagus
Detailaufnahme (Vergrößerung: 700x)



- OL = Ösophaguslumen
- SSU = Stratum superficiale
- SSP = Stratum spinosum
- SB = Stratum basale
- SP = Stromapapille
- LP = Lamina propria

Abbildung 7: Querschnitt durch das Grenzgebiet zwischen Epithel und Lamina propria eines normalen Ösophagus
Detailaufnahme (Vergrößerung 700x)



SSP = Stratum spinosum
SB = Stratum basale
SP = Stromapapille
LP = Lamina propria
L = Lymphocyten

Im Falle einer Schleimhautentzündung konnten wir nicht immer die von Ismail-Beigi (30,31) aufgestellten Kriterien einer Basalzellhyperplasie und Papillanelongation bestätigen, beobachteten sie jedoch in etwa der Hälfte der Fälle. Die von Seefeld et al. (39,61) beschriebene Infiltration der Lamina propria mit neutrophilen und/oder eosinophilen Granulocyten konnte nicht überprüft werden, da aus den diskutierten Gründen nicht genügend Gewebe aus diesem Gebiet in den Biopsien enthalten war.

Abbildung 8: Querschnitt durch das entzündlich veränderte Epithel eines Ösophagus Stadium I
(Vergrößerung 600x)

Abbildung 9: Querschnitt durch das entzündlich nekrotisch veränderte Epithel eines Ösophagus Stadium IV
(Vergrößerung 750x)

Abbildung 8:

- 1 = Papillenenlongation
- 2 = Basalzellhyperplasie

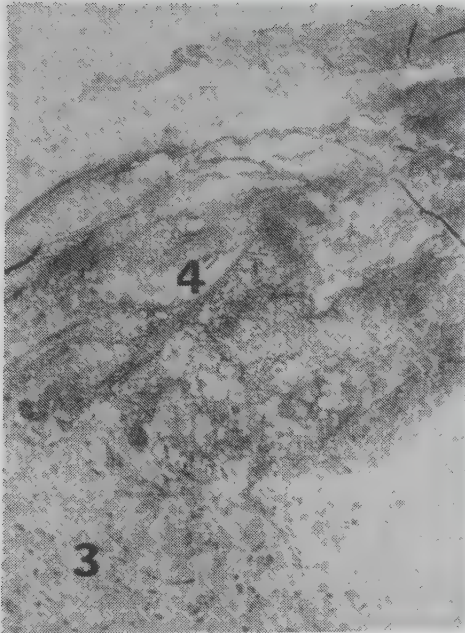
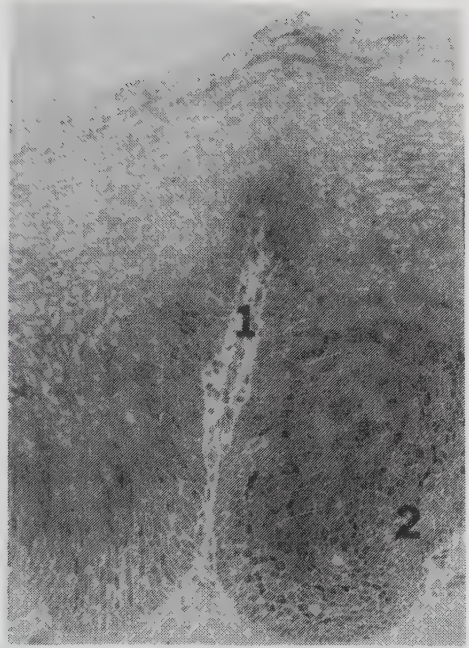


Abbildung 9:

- 3 = Entzündungszellen
- 4 = Fibrin

2.2. Elektronenmikroskopie

2.2.1. Epithelstruktur

Unterschiede in der Epithelstruktur bei Patienten mit Ösophagitis und bei gesunden Personen sind häufig selbst mit dem Elektronenmikroskop kaum festzustellen. Dagegen stehen aber einige Fälle, bei denen sehr deutlich die Auswirkungen der Entzündung zu sehen sind. Auf den folgenden beiden Zeichnungen ist der Aufbau des Ösophagusepithels bei normalen und bei durch Refluxösophagitis geschädigten Verhältnissen zu sehen. Die einzelnen Gebiete werden durch ausschnittsweise Photographien näher verdeutlicht.

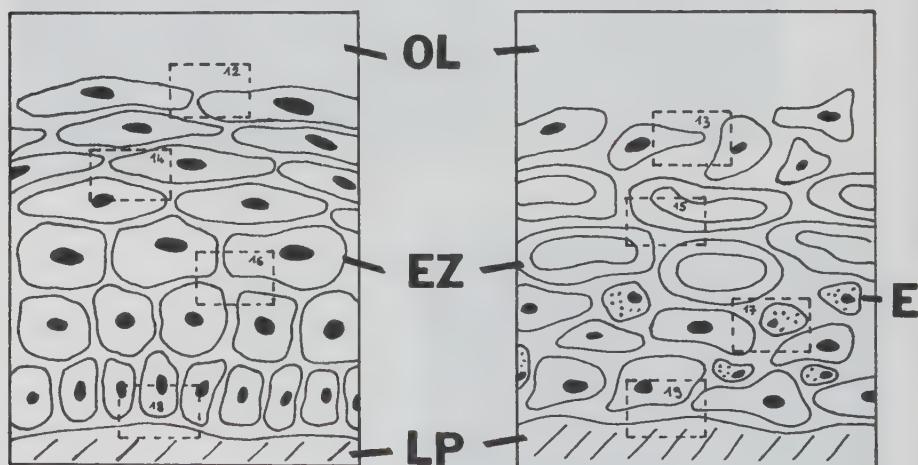


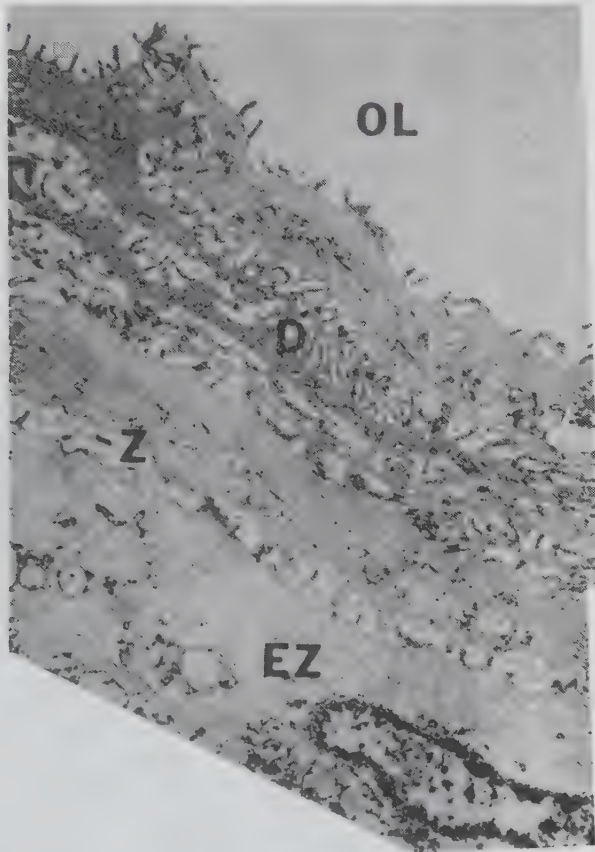
Abbildung 10:
Unverändertes Epithel
modifiziert nach Herlin (26)

OL = Ösophaguslumen
EZ = Epithelzellen
LP = Lamina propria

Abbildung 11:
Geschädigtes Epithel

E = Entzündungszellen

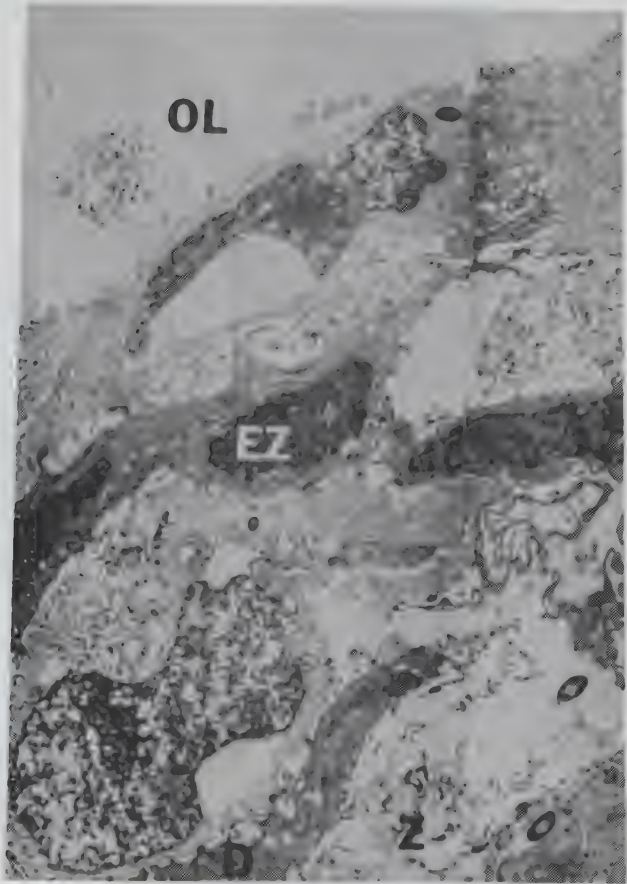
Abbildung 12: Querschnitt durch den obersten Anteil des Stratum superficiale eines normalen Ösophagus (Vergrößerung 9600x)



OL = Ösophaguslumen
EZ = Epithelzelle
D = Desmosomen
Z = Zellschutt

Deutlich zu sehen ist die Abflachung der Zellen zum Lumen hin; nur wenig Zellschutt in den Zwischenräumen; die Desmosomenbindung ist vermindert;

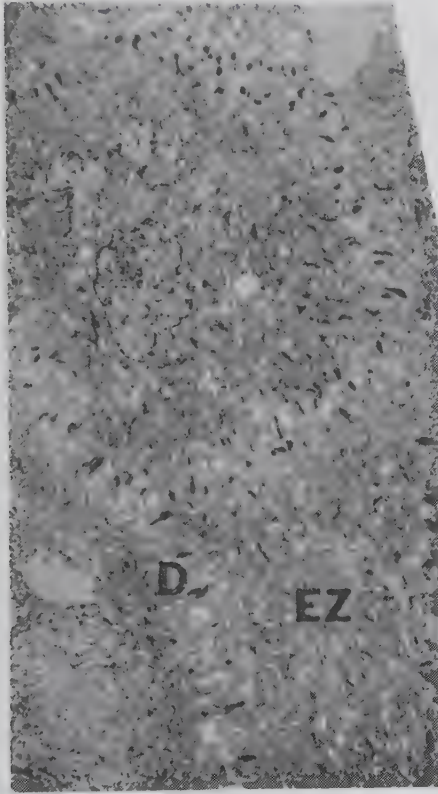
Abbildung 13: Querschnitt durch den obersten Anteil des Stratum
superficiale eines entzündlich geschädigten Öso-
phagus
(Vergrößerung 6000x)



OL = Ösophaguslumen
EZ = Epithelzelle
D = Desmosomen
Z = Zellschutt

Kein regelmäßiger Aufbau mehr zu erkennen; große Zellzwischen-
räume mit zerstörtem Cytoplasma; kaum mehr Desmosomenbindungen;

Abbildung 14: Querschnitt durch den unteren Anteil des Stratum
superficiale eines normalen Ösophagus
(Vergrößerung 9600x)



EZ = Epithelzelle
D = Desmosomen

Zellen dicht zusammengedrückt, kaum Interzellularspalten; geordnete cytoplasmatische Strukturen; starke Desmosomenbindung;

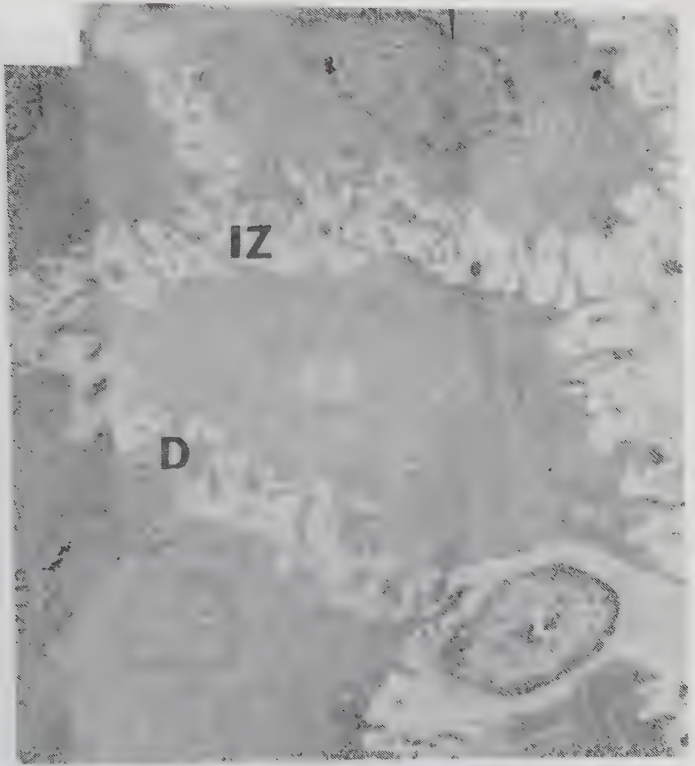
Abbildung 15: Querschnitt durch den unteren Anteil des Stratum
superficiale eines entzündlich geschädigten Öso-
phagus
(Vergrößerung 4000x)



EZ = Epithelzelle
D = Desmosomen
V = Vakuolisierung

Auch hier enger Zellkontakt; jedoch deutliche Vakuolisierung
des Zellinnenraums;

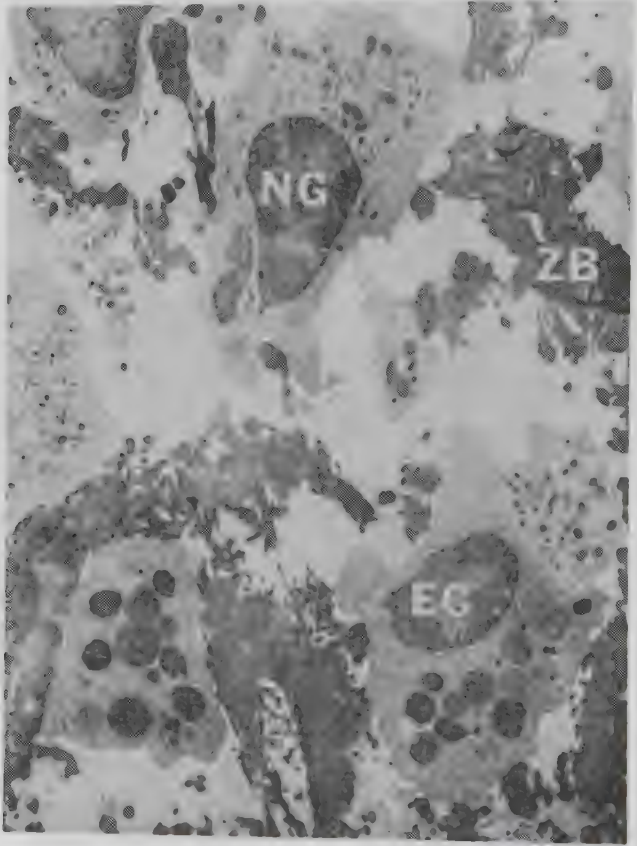
Abbildung 16: Querschnitt durch das Stratum spinosum eines normalen Ösophagus
(Vergrößerung 9600x)



EZ = Epithelzelle
IZ = Interzellularspalt
D = Desmosomen
L = Lymphocyt

Stratum spinosum mit weiten Interzellularspalten; einzelner Lymphocyt;

Abbildung 17: Querschnitt durch das Stratum spinosum eines entzündlich geschädigten Ösophagus
(Vergrößerung 9000x)



ZB = Zellbruchstücke
EG = Eosinophiler Granulocyt
NG = Neutrophiler Granulocyt

Nur noch Zellbruchstücke; starke Infiltration mit eosinophilen und neutrophilen Granulocyten;

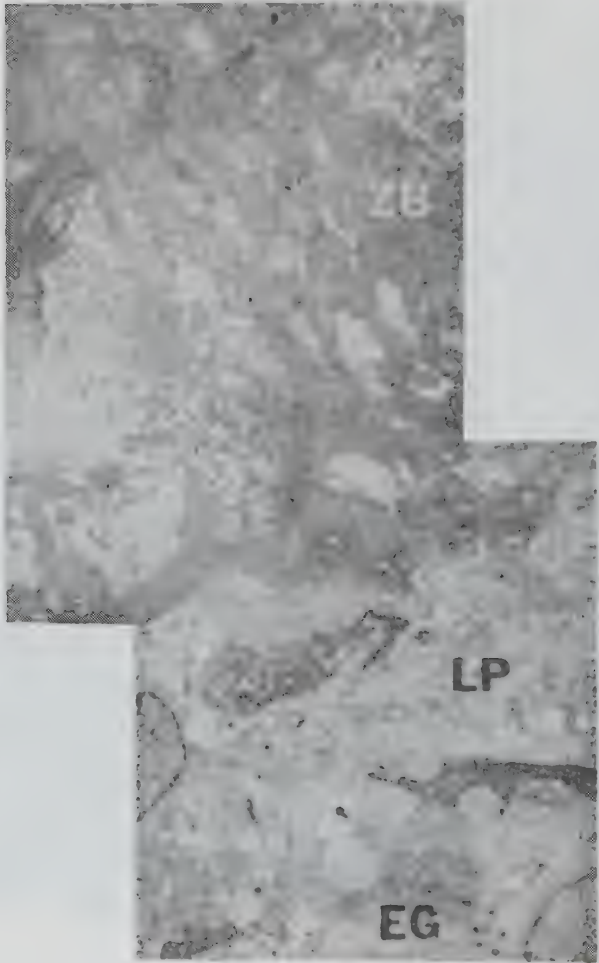
Abbildung 18: Querschnitt durch das Stratum basale und den obersten Anteil der Lamina propria eines normalen Ösophagus
(Vergrößerung 4500x)



EZ = Epithelzelle	B = Basalmembran
LP = Lamina propria	K = Kapillare
D = Desmosomen	
L = Lymphocyten	

Lamina propria mit einer Kapillare; Basalmembran gut zu erkennen, mit Hemidesmosomen; einzelne Lymphocyten im Interzellularraum;

Abbildung 19: Querschnitt durch das Stratum basale und den obersten Anteil der Lamina propria eines entzündlich geschädigten Ösophagus
(Vergrößerung 6000x)



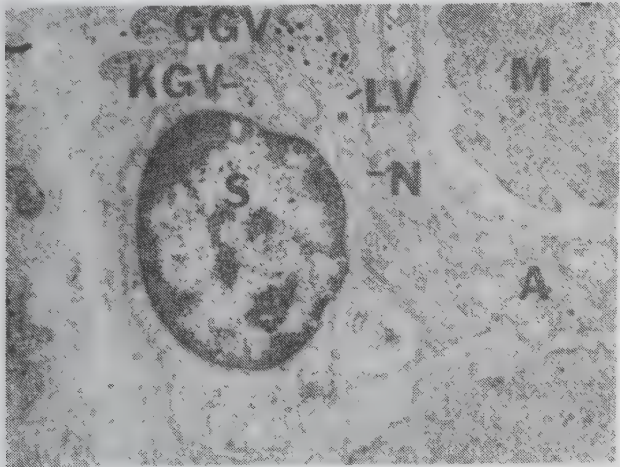
ZB = Zellbruchstücke
LP = Lamina propria
EG = Eosinophiler Granulocyt

Entzündungszellen in der Lamina propria; die Basalmembran ist nicht mehr zu erkennen; im Epithel nur noch Zellbruchstücke;

2.2.2. Nerven in der Tunica muscularis

In der Tunica muscularis konnten wir eine große Anzahl von Nerven entdecken, die zwischen den Muskelsträngen eingebettet lagen. Ebenso reich war dieses Gebiet an Schwannschen Zellen, die als Hüllsubstanz für die Axone dienen. Der Durchmesser der Axonbündel war hier im allgemeinen größer als in der Submucosa und Mucosa. Die zwei vorhandenen Präparate reichten jedoch nicht aus, um diese Behauptung auch statistisch zu untermauern. Die Axone waren mit allen drei verschiedenen Vesikeltypen, große granuläre, kleine granuläre und leere Bläschen, angefüllt.

Abbildung 20: Nerven in der Tunica muscularis
(Vergrößerung 15 000x)



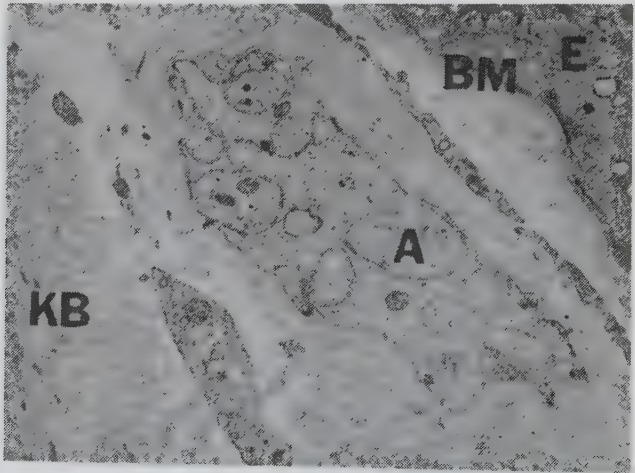
- GGV = Große granuläre Vesikel
- KGV = Kleine granuläre Vesikel
- LV = Leere Vesikel
- M = Muskelzelle
- N = Neurotubuli
- A = Axon
- S = Schwannsche Zelle

2.2.3. Nerven in der Submucosa und Lamina propria

2.2.3.1. Unter Plattenepithel

Auch hier fanden sich reichlich Nerven und Schwannsche Zellen, die hauptsächlich von kollagenem Bindegewebe umgeben waren. Ein Vergleich zwischen gesunden und geschädigten Gewebeproben konnte nicht stattfinden, da in den Biopsien bei Refluxösophagitis keine Submucosa und nur sehr geringe Mengen an Lamina propria enthalten waren.

Abbildung 21: Nerven in der Lamina propria
(Vergrößerung 15 000x)



KB = Kollagenes Bindegewebe
BM = Basalmembran
E = Epithel
A = Axon

Abbildung 22: Schwannsche Zelle in der Lamina propria
(Vergrößerung 15 000x)



S = Schwannsche Zelle, Z = Zellkern, A = Axon

2.2.3.2. Unter Zylinderepithel

Bei einem Fall mit Endobrachyösophagus war im Zylinderepithel-
anteil auch Lamina propria in der Biopsie enthalten. Die Struk-
tur der Nerven zeigte keine Unterschiede im Vergleich zu denen
unter Plattenepithel, ihre Größe war dagegen verschieden. So
betrug der durchschnittliche Durchmesser der Axonbündel unter
Zylinderepithel 1,64 μm , der unter Plattenepithel 1,97 μm .

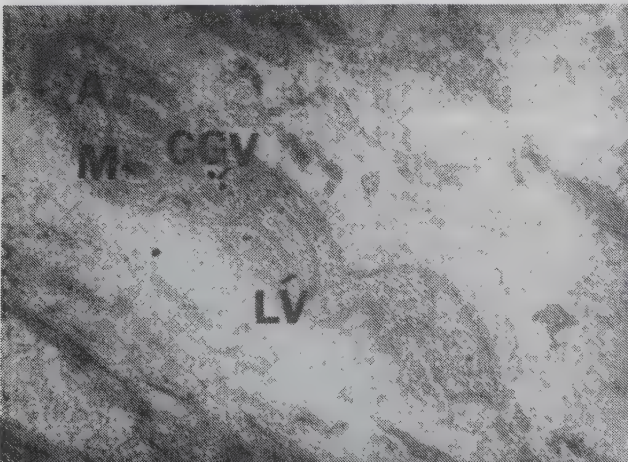


Abbildung 23:
Nervenbündel in
der Lamina pro-
pria
(Vergrößerung
15 000x)

A = Axon
M = Mitochon-
drium
LV = Leere
Vesikel
GGV = Große gra-
nuläre
Vesikel

2.2.4. Nerven in den Stromapapillen

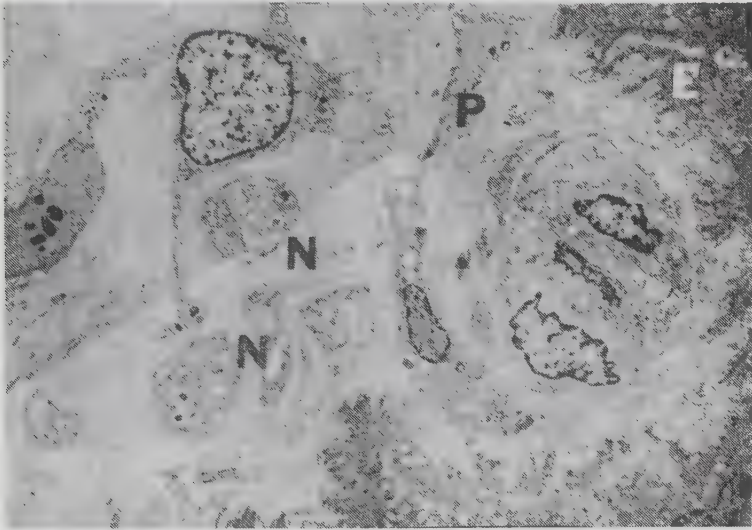
Da die Nerven hier dem Entzündungsgeschehen und den schädigenden Einflüssen durch das Regurgitat am nächsten sind, hofften wir, in diesem Gebiet die augenscheinlichsten Veränderungen zu finden. Zuerst wurde die Anzahl der gefundenen Nerven miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, daß von den 75 Papillen in unverändertem Epithel bei 34 Nerven nachgewiesen werden konnten, bei 41 dagegen nicht. In den 82 Papillen in geschädigtem Epithel aber waren nur bei vier Nerven zu finden und bei 78 keine. Dieser auffällige Unterschied veranlaßte uns der Ursache weiter nachzugehen. Es mußte geklärt werden, ob diese Ergebnisse möglicherweise nur von einer unterschiedlichen Größe der Papillen herrührten. Aus diesem Grund wurde eine morphometrische Auswertung unternommen, bei der gleichzeitig auch die Nervengröße mitbestimmt wurde.

Tabelle 4: Nervenanzahl in den Stromapapillen

	Gesundes Epithel	Geschädigtes Epithel	
Mit Nerven	34	4	38
Ohne Nerven	41	78	119
	75	82	157

Unterschiede in der Zellstruktur der Nerven konnten nur in geringem Ausmaß beobachtet werden. Die teilweise gefundenen Auflösungerscheinungen des Cytoplasmas mit einer Ballonierung der Axone bei Refluxösophagitis konnten auch in nicht geschädigtem Epithel ab und zu gesehen werden.

Abbildung 24: Nerven in einer Stromapapille bei ungeschädigtem Epithel; (Vergrößerung 4500x)



N = Nerven, P = Papille, E = Epithel

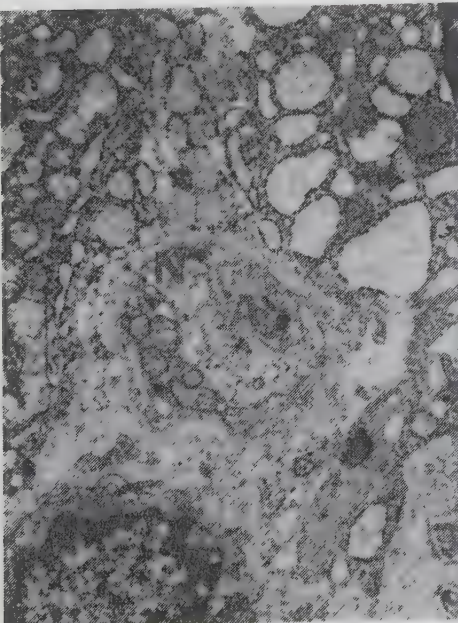
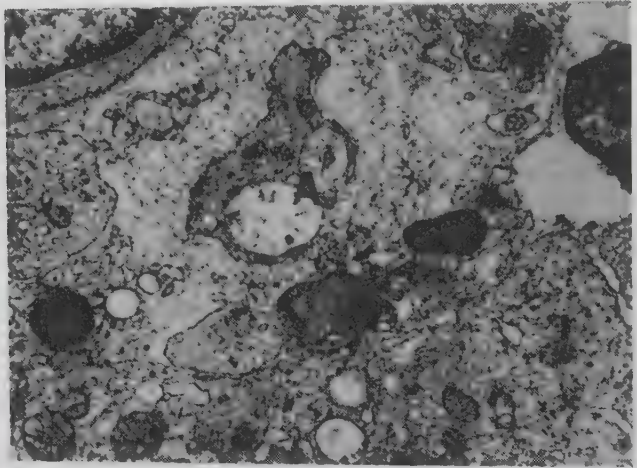


Abbildung 25:
Einzelnes Axonbündel (drei
Axone) bei ungeschädigtem
Epithel
(Vergrößerung 15 000x)

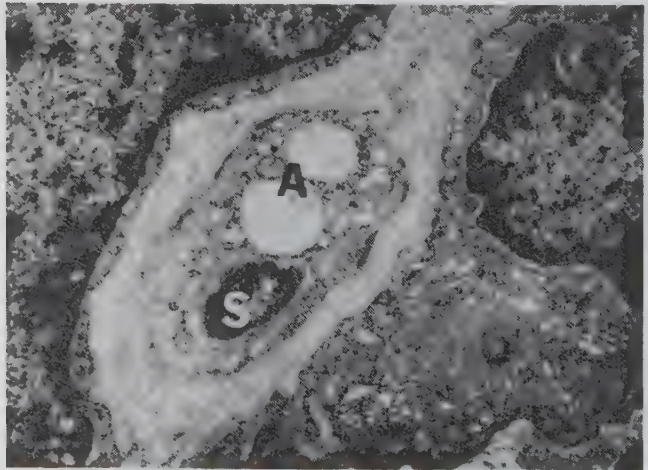
N = Nerv
A = Axon

Abbildung 26: Zwei Axone mit leicht geschädigtem Cytoplasma bei Ösophagitis; (Vergrößerung 15 000x)



A = Axone

Abbildung 27: Zwei Axone mit völlig vakuolisiertem Cytoplasma und angeschnittenem Schwannschen Zellkern bei Ösophagitis; (Vergrößerung 21 000x)



A = Axone

S = Schwannscher Zellkern

2.2.5. Morphometrische Auswertung der Stromapapillen

2.2.5.1. Unverändertes Epithel

Die Fläche der ausgemessenen Papillen reichte von $10 \mu\text{m}^2$ bis $220 \mu\text{m}^2$. Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, bei einer bestimmten Flächengröße einen Nerv anzutreffen, ergab, daß sie im mittleren Bereich von $30 \mu\text{m}^2$ bis $100 \mu\text{m}^2$ bei ungefähr 1/2 liegt, während sie darunter gegen 0 und darüber gegen 1 geht. Der Mittelwert der Papillenflächen ohne Nerven beträgt $35 \mu\text{m}^2$, der mit Nerven $55 \mu\text{m}^2$.

Der Papillendurchmesser lag zwischen $8,0 \mu\text{m}$ und $29,0 \mu\text{m}$. Im Abschnitt von $8,0 \mu\text{m}$ bis $14,0 \mu\text{m}$ sind 70 % der Papillen ohne Nerven, während im Bereich darüber im Durchschnitt 57 % mit Nerven versorgt sind. Der Mittelwert lag dementsprechend bei denen ohne Nerven mit $15,6 \mu\text{m}$ niedriger als bei denen mit Nerven, wo er einen Wert von $18,5 \mu\text{m}$ erreichte.

2.2.5.2. Durch Refluxösophagitis geschädigtes Epithel

Hier erstreckte sich der gemessene Flächenbereich von $6 \mu\text{m}^2$ bis $170 \mu\text{m}^2$. Da nur in vier Papillen Nerven gefunden wurden, deren Fläche zwischen $50 \mu\text{m}^2$ bis $80 \mu\text{m}^2$ und $120 \mu\text{m}^2$ bis $170 \mu\text{m}^2$ lag, ist über die Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Abschnitt keine Aussage zulässig. Für den gesamten Bereich ist die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit einen Nerv anzutreffen ungefähr 1/20. Der Mittelwert der beobachteten Papillenflächen ohne Nerven beträgt $55 \mu\text{m}^2$, der mit Nerven $86 \mu\text{m}^2$.

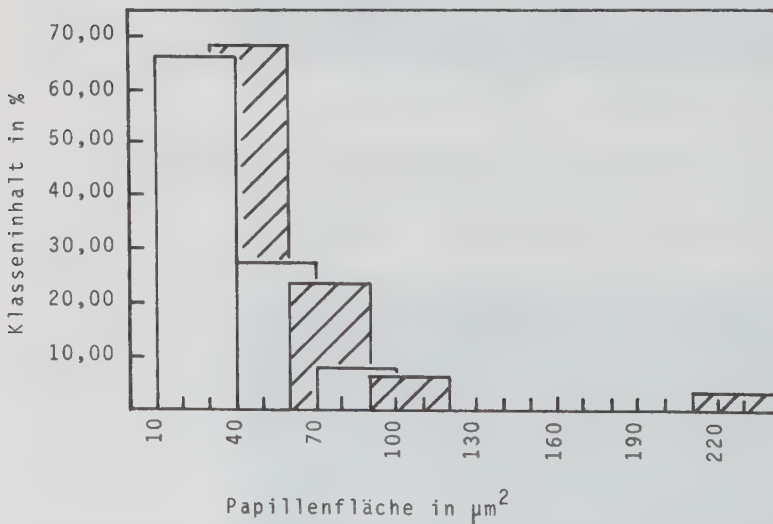
Der Papillendurchmesser reichte von $5,0 \mu\text{m}$ bis $35,0 \mu\text{m}$. Die Papillen, in denen Nerven gefunden wurden, hatten sich im mittleren Bereich zwischen $11,0 \mu\text{m}$ und $26,0 \mu\text{m}$ angesiedelt. So lagen auch die Mittelwerte mit $18,1 \mu\text{m}$ für die Papillen ohne Nerven und $17,8 \mu\text{m}$ für die mit Nerven dicht beieinander.

Zusammenfassend läßt sich zu dem bisher dargelegten Zahlenmaterial sagen, daß zwar die Wahrscheinlichkeit einen Nerv anzutreffen grundsätzlich mit wachsender Flächengröße zunimmt, jedoch

ein großer Unterschied zwischen unverändertem und geschädigtem Epithel besteht. So findet man bei ersterem in knapp der Hälfte der Papillen Nerven, bei letzterem nur in jeder zwanzigsten. Bei Betrachtung der Papillendurchmesser zeigt sich, daß Nerven in allen Papillenweiten mit Bevorzugung der größeren Durchmesser, ungeachtet des Epithelzustandes, vorkommen können. Die Papillen mit den durchschnittlich größeren Weiten wurden im durch Reflux geschädigten Epithel gefunden.

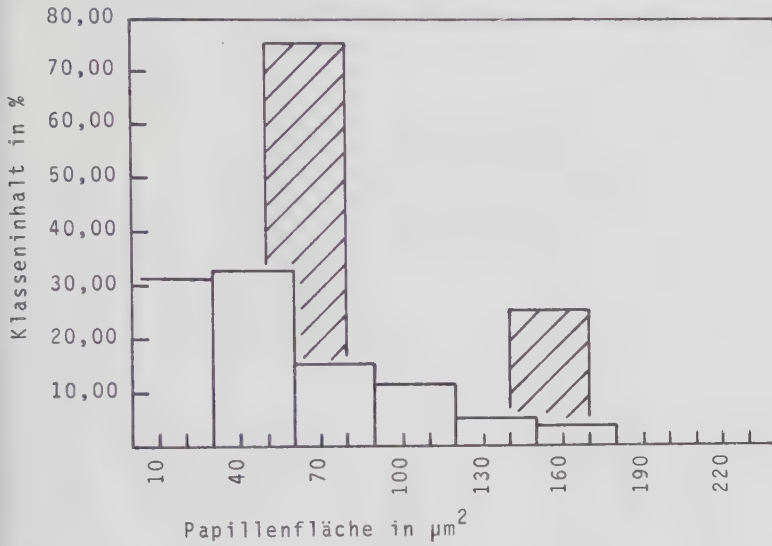
Nachfolgend sind die Ergebnisse noch einmal in Stabdiagrammen veranschaulicht.

Abbildung 28: Papillenfläche bei ungeschädigtem Epithel



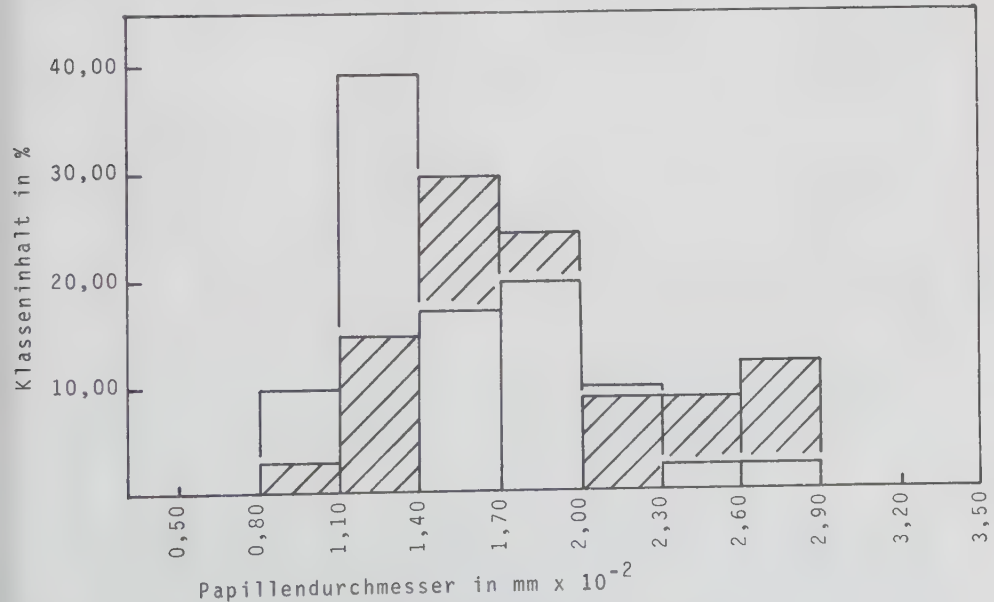
- Papillen ohne Nerven; Gesamtzahl 41; $\bar{x}=32,77$; $DZ_1=14,55$; $DZ_9=67$;
▨ Papillen mit Nerven; Gesamtzahl 34; $\bar{x}=52,17$; $DZ_1=34,43$; $DZ_9=88,5$;

Abbildung 29: Papillenfläche bei geschädigtem Epithel



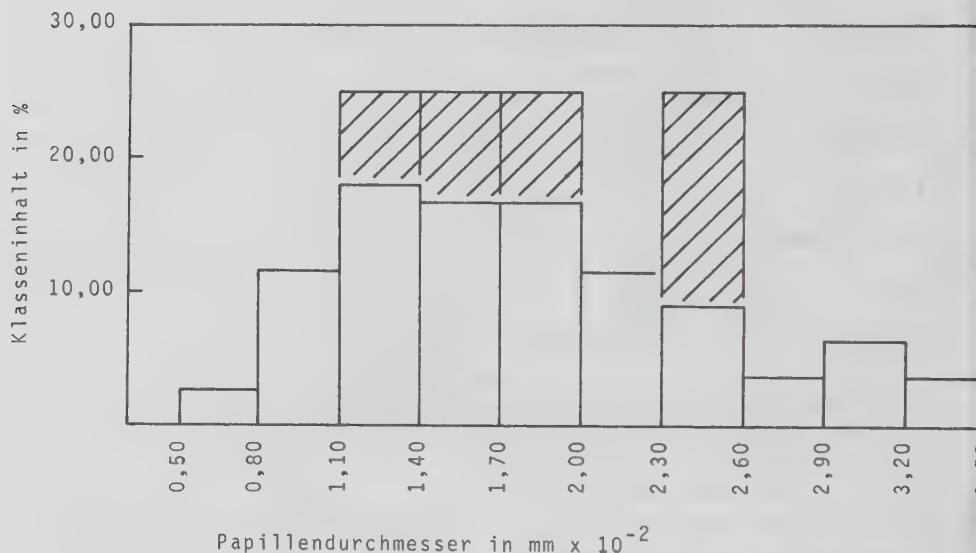
- Papillen ohne Nerven; Gesamtzahl 78; $\bar{x}=46,15$; $DZ_1=9,36$; $DZ_9=114$;
 Papillen mit Nerven; Gesamtzahl 4; $\bar{x}=70$; $DZ_1=54$; $DZ_9=158$;

Abbildung 30: Papillendurchmesser bei ungeschädigtem Epithel



- Papillen ohne Nerven; Gesamtzahl 41; $\bar{x}=1,42$; $DZ_1=1,102$; $DZ_9=2,14$;
 Papillen mit Nerven; Gesamtzahl 34; $\bar{x}=1,74$; $DZ_1=1,24$; $DZ_9=2,65$;

Abbildung 31: Papillendurchmesser bei geschädigtem Epithel



- Papillen ohne Nerven; Gesamtzahl 78; $\bar{X}=1,72$; $DZ_1=0,99$; $DZ_9=2,91$;
 ▨ Papillen mit Nerven; Gesamtzahl 4; $\bar{X}=1,70$; $DZ_1=1,22$; $DZ_9=2,48$;

2.2.6. Morphometrische Auswertung der Nerven

Da der Axonbündeldurchmesser in der Peripherie eines Nerven immer mehr abnimmt, konnten wir durch Bestimmung dieses Parameters feststellen, ob eine Zerstörung der Endausläufer durch Einwirkung von Noxen, z.B. chemischer Art, besteht, und deshalb nur noch dickere Axonbündel zu finden sind. Es zeigte sich, daß der Durchmesser im nicht veränderten Epithel von 0,50 μm bis 4,50 μm reichte, mit einem Mittelwert von 1,71 μm . Die fünf in geschädigten Epithel gelegenen Nerven waren im Bereich von 0,90 μm bis 1,70 μm angesiedelt, der Mittelwert betrug hier 1,49 μm . Dies bedeutet also, daß trotz der Epithelschädigung noch Endausläufer vorhanden sind.

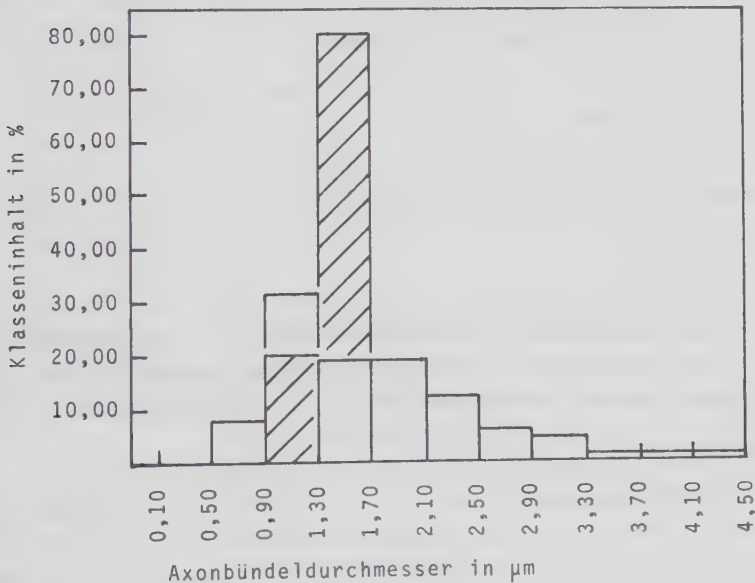
Der Einzelaxondurchmesser wurde bestimmt, um eine eventuelle Degeneration dieser Struktur erkennen zu können, die sich in einer Ballonierung, also Vergrößerung, äußern würde. Der Durch-

messer der Axone im unveränderten Epithel reichte von $0,1 \mu\text{m}$ bis $1,5 \mu\text{m}$, mit einem Mittelwert von $0,47 \mu\text{m}$. Im geschädigten Epithel lag der Durchmesser der neun gefundenen Axone zwischen $0,3 \mu\text{m}$ und $1,1 \mu\text{m}$. Der Mittelwert war mit $0,59 \mu\text{m}$ größer als der vorherige.

Die Schlußfolgerung lautet, daß in den Stromapapillen des durch Refluxösophagitis geschädigten Epithels nur sehr wenige, relativ dünne und mäßig geschädigte Nerven zu finden sind.

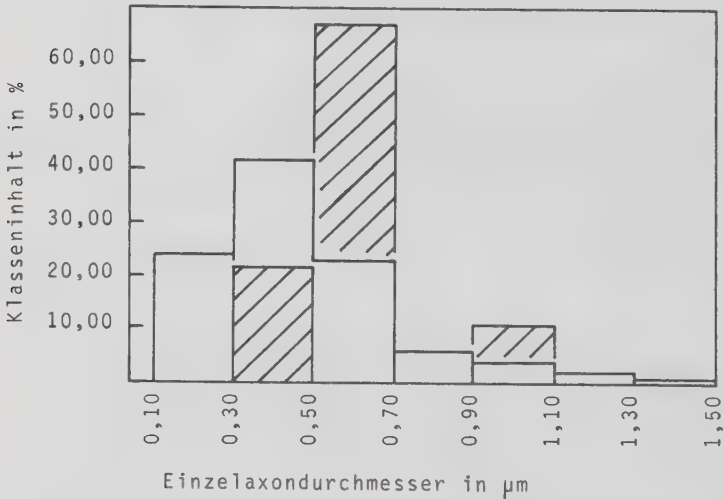
Die untenstehenden Abbildungen zeigen das eben beschriebene im Diagramm.

Abbildung 32: Axonbündeldurchmesser in den Stromapapillen



- ☐ Nerven in ungeschädigtem Epithel; Gesamtzahl 75;
- ☒ Nerven in geschädigtem Epithel; Gesamtzahl 5;
- ☐ $\bar{x}=1,57$; $DZ_1=0,94$; $DZ_9=2,75$;
- ☒ $\bar{x}=1,45$; $DZ_1=1,10$; $DZ_9=1,65$;

Abbildung 33: Einzelaxondurchmesser in den Stromapapillen



Axone in ungeschädigtem Epithel; Gesamtzahl 302;

Axone in geschädigtem Epithel; Gesamtzahl 9;

□ $\bar{x}=0,43$; $DZ_1=0,184$; $DZ_9=0,77$;

▨ $\bar{x}=0,58$; $DZ_1=0,390$; $DZ_9=0,92$;

2.2.7. Statistik

Die Unterschiede in der Anzahl von Papillen mit und ohne Nerven sowie in der Axonbündel- und Einzelaxonmenge im geschädigten und normalen Epithel wurden auf ihre Signifikanz überprüft. Die Auswertung erfolgte mit dem Vierfelder- -Test.

1. Test: Papillenzahl

Nerven		
mit	ohne	
4	78	geschädigtes Epithel
34	41	
		gesundes Epithel

$$\chi^2 = 32,7754$$

$$p < 0,0005$$

2. Test: Axonbündelanzahl

42	.5	geschädigtes Epithel
38	75	
		gesundes

$$\chi^2 = 39,0435$$

$$p < 0,0005$$

3. Test: Einzelaxonanzahl

162	9	geschädigtes Epithel
149	302	
		gesundes

$$\chi^2 = 186,3395$$

$$p \ll 0,0005$$

Anmerkung zu Test 2 und 3: Die Zahlen in der vorderen Spalte (42, 38 und 162, 149) wurden dem Verhältnis der untersuchten Proben (11 mit geschädigtem und 8 mit gesundem Epithel) entsprechend gewählt.

Als Zusammenfassung kann gesagt werden, daß die Nervenanzahl in durch Refluxösophagitis geschädigten Papillen hochsignifikant verringert ist.

Eine statistische Untersuchung über Unterschiede der Papillen-, Axonbündel- und Einzelaxondurchmesser in geschädigtem und gesundem Epithel konnte auf Grund der zu großen Gruppenunterschiede (4 zu 78, 5 zu 75 und 9 zu 302) nicht vorgenommen werden.

Bei allen tabellarisch zusammengefaßten Auswertungen der Papillenfläche und -durchmesser sowie der Axonbündel- und Einzelaxondurchmesser wurde eine Medianschätzung der in Klassen eingeteilten Einzelwerte und eine Berechnung des ersten und neunten Dezils durchgeführt. Die Ergebnisse sind den jeweiligen Diagrammen beigelegt.

2.2.8. Korrelation mit den klinischen Befunden

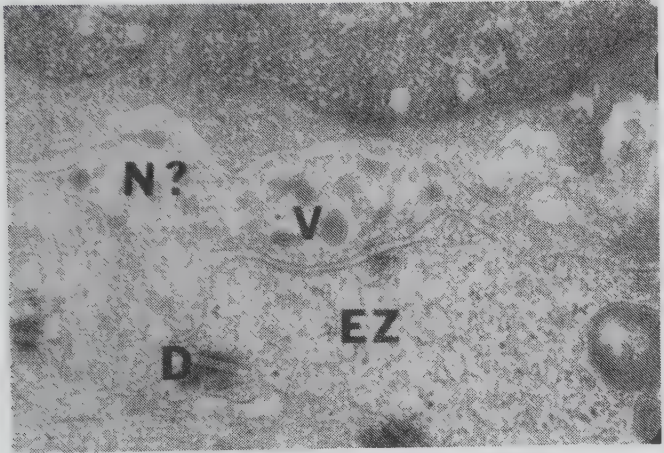
Eine Erklärung dafür, daß manche Patienten mit Ösophagitis Schmer-

zen verspüren und andere nicht, könnte durch das Vorhandensein oder Fehlen von Nerven in den Stromapapillen gegeben werden. So hätten die vier Patienten, bei denen wir Nerven gefunden haben, Mißempfindungen in der Anamnese angeben müssen und die restlichen sieben keine. Dies trifft aber nicht zu, denn zwei der vier Patienten waren bis zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme beschwerdefrei. Auch die Befunde in der Gruppe ohne Nerven widersprechen der obengenannten Theorie. Es kann also festgestellt werden, daß sich kein Zusammenhang zwischen den klinischen Befunden und dem Vorhandensein oder Fehlen von Nerven in den Papillen ergeben hat.

2.2.9. Nerven im Epithel

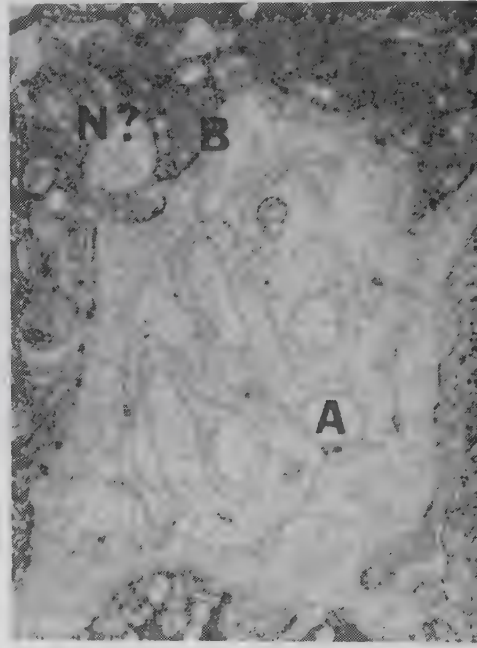
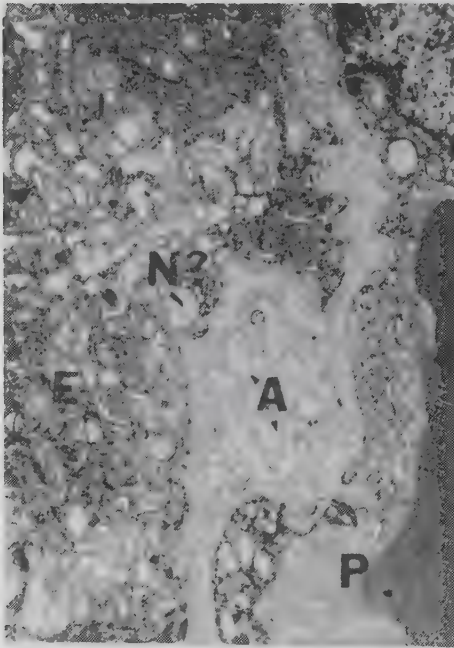
Im Epithel des unteren Drittels des menschlichen Ösophagus sind bislang mit dem Elektronenmikroskop noch keine Nerven entdeckt worden. Lediglich bei Katzen sind im oberen Drittel nervöse Strukturen nachgewiesen worden (49). Lichtmikroskopische Untersuchungen widersprechen sich teilweise, wie schon an anderer Stelle dieser Arbeit dargestellt wurde. Im Verlauf unserer Untersuchungen konnten wir in keinem Fall mit absoluter Sicherheit Nerven im Epithel beobachten. Als Kriterien dafür, ob eine Struktur tatsächlich einen Nerv darstellt, wurden das Vorhandensein von Mesaxonen und/oder Neurotubuli und/oder mindestens eines der drei Vesikeltypen und/oder einer Schwannschen Zelle mit Basalmembran gefordert. Die nachfolgenden Photographien zeigen Gebilde, die möglicherweise Nerven darstellen, unserer Definition aber nicht genügen.

Abbildung 34: Struktur mit Vesikeln zwischen zwei Epithelzellen
(Vergrößerung 39 000x)



N? = Fraglicher Nerv; differentialdia-
gnostisch z.B. Melanocyt
EZ = Epithelzelle
V = Vesikel
D = Desmosomen

Abbildungen 35 und 36: Nerv mit fünf Axonen in einer Papille;
rundes Gebilde mit gleicher innerer Struktur im Epithel (Axon ohne Schwann Zelle?)
(Vergrößerungen 12 000x bzw. 24 000x)



N? = Fraglicher Nerv
A = Axone
B = Basalmembran
E = Epithel
P = Papille

2.2.10. Andere Zellen im Epithel

Lymphocyten sind nach den eigentlichen Epithelzellen die häufigste Zellart, die in diesem Gebiet zu finden ist. Ihr Aussehen ist auf vorherigen Aufnahmen dargestellt.

Eine weitere Gruppe sind die Langerhans Zellen, deren Aufgabe noch nicht mit Sicherheit geklärt ist. Der Entdecker vermutete einen Zusammenhang mit dem Nervensystem, was sich aber nicht bewahrheitet hat. Heute ist man der Ansicht, daß sie entweder die Zellneubildungsrate mitkontrollieren oder eine Rolle bei

der Schleimhautimmunabwehr spielen (69). Auch wir konnten mehrere Langerhans Zellen in der Nähe der Basalmembran beobachten.

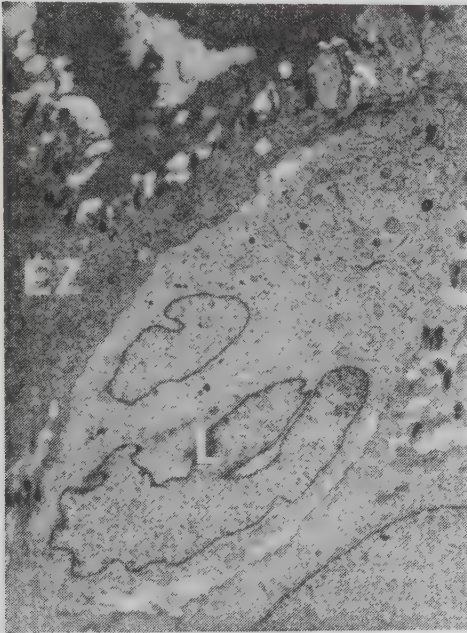
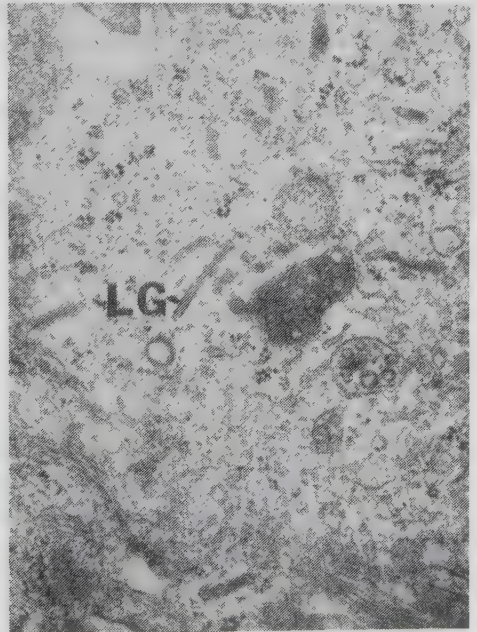


Abbildung 37: Langerhans Zelle;
nicht durch Desmosomen mit
der Umgebung verbunden
(Vergrößerung 6000x)

L = Langerhans Zelle
EZ = Epithelzelle

Abbildung 38: Ausschnittsver-
größerung der Abbildung
26; zahlreiche Zellorga-
nellen
(Vergrößerung 36 000x)

LG = Langerhans Granula



IV. Diskussion

1. Bewertung der Ergebnisse im Hinblick auf die Symptome Sodbrennen und Ösophagusmotilitätsstörungen

In der Literatur werden verschiedene Ursachen für die Entstehung von Sodbrennen in Erwägung gezogen. Zum einen wird das Refluat als schmerzauslösendes Agens angesehen, zum anderen sollen besonders kräftige, sich in sehr kurzen Abständen wiederholende Kontraktionen für die Mißempfindungen verantwortlich sein. Für erstere Theorie sprechen der Säureperfusionstest, bei dem nach Instillation von Salzsäure Sodbrennen ausgelöst wird, und die Tatsache, daß kurz nach Gabe von Antazida die Schmerzen wieder nachlassen. Man stellt sich vor, daß die Magensäure und Gallsalze durch das vorgeschädigte Epithel diffundieren, bis sie auf Nerven, entweder in den verlängerten Papillen (30,34) oder in der Lamina propria (76), treffen, die dann den Reiz weiterleiten. Gegen diese Vermutung können aber mehrere Punkte angeführt werden. So zeigt der Bernsteintest häufig auch bei gesunden Personen, d.h. bei unverändertem Epithel, positive Ergebnisse (27,52) und andererseits klagen manchmal Patienten mit Reflux und geschädigtem Epithel nicht über Sodbrennen (34,73). Zusätzlich konnte beobachtet werden, daß eine Perfusion mit einem Lokalanästhetikum keine Linderung der Beschwerden bringt (67). Diese Erkenntnisse und die Tatsache, daß das Ausmaß des Sodbrennens in keinem Zusammenhang mit der Schwere der Ösophagitis steht (34,59), führten zur Annahme, daß verstärkte Kontraktionen der Ösophagusmuskulatur als Auslöser in Betracht kommen könnten (6). Als Bindeglied zwischen beiden Theorien steht die Entdeckung, daß im unteren Ösophagusdrittel auf Säure reagierende Mechanorezeptoren gefunden wurden (20). Die Ergebnisse in dieser Arbeit zeigen, daß zumindest die Nerven in den Stromapapillen nicht als Schmerzrezeptoren in Frage kommen, da von den vier Patienten mit Nerven bei Ösophagitis zwei beschwerdefrei waren.

Zur Zeit noch ungeklärt ist die Frage, warum die Refluxkrankheit häufig mit unspezifischen Motilitätsstörungen, wie motorischer Inkoordination, schwachen nicht peristaltischen Kontraktionen und teilweise sogar mit einem völligen Versagen der Peristaltik,

einhergeht (1). Beim Gesunden wird eingeströmtes Refluat normalerweise sofort wieder durch die primäre und sekundäre Peristaltik in den Magen zurückbefördert. Beim Kranken dagegen kommt es zu einem verlängerten Kontakt der aggressiven Substanzen mit der Schleimhaut (22). Dies ist für einige Autoren das entscheidende pathogenetische Prinzip, das zu einem inkompetenten unteren Ösophagussphinkter hinzukommen muß, damit eine Ösophagitis entstehen kann (21,27,75). Ein Hinweis für die Richtigkeit dieser Theorie ist auch die Beobachtung, daß der Prädilektionsort für die Entzündung an der Hinterwand der Speiseröhre gelegen ist, die im Liegen dem Refluat besonders ausgesetzt ist. Man nimmt an, daß der intramurale Nervenplexus, der im distalen Ösophagus für die autonome Peristaltik verantwortlich ist, entweder selbst oder seine zuführenden Rezeptoren geschädigt sein müssen. Dies wird einmal dadurch belegt, daß selbst an einer bivagotomierten Katze durch Dehnung des distalen Ösophagus mittels eines Ballonkatheters eine koordinierte Kontraktion, sowohl der Längs- als auch der Ringmuskulatur, ausgelöst werden kann. Zum anderen ist jede geordnete Bewegung ausgeschlossen, wenn die intramuralen Ganglien in Hemmversuchen mit Hexamethonium blockiert sind (55). Der intramurale Plexus kann wiederum nur dann motorische Impulse aussenden, wenn er genügend sensible Afferenzen aus der Mucosa erhält. Unsere Ergebnisse stützen diese Theorie, da wir zeigen konnten, daß die Anzahl der Nervenendigungen in den Stromapapillen bei Patienten mit Refluxösophagitis sehr stark reduziert ist.

2. Verminderung der Nerven in den Stromapapillen: Ursache oder Folge der Ösophagitis

Um diese Frage mit letzter Sicherheit beantworten zu können, ist selbstverständlich die von uns untersuchte Anzahl von Fällen und die angewandte Methode nicht ausreichend. Diese Einschränkung war jedoch nicht zu umgehen, da für die Untersuchungen nur ein begrenzter Zeitraum zur Verfügung stand, und auf Grund der aufwendigen Verfahrenstechnik nicht mehr Material bearbeitet werden konnte. Es haben sich jedoch zumindest Hinweise dafür ergeben, daß die Verminderung der Nerven primär erfolgt sein muß und es erst danach zur Ösophagitis kam. Diese Behaup-

tung stützt sich darauf, daß es im Falle einer Schädigung der Nerven durch die Entzündung zwar zu Degenerationserscheinungen der Axone, wie Zerstörung der Neurotubuli (5) oder Ballonierung der Axone mit Lyse des Plasmas (36), gekommen wäre, was ja auch teilweise geschehen ist, aber nicht zu einem fast vollständigem Verlust jeglicher nervalen Struktur. Zusätzlich konnten wir keinen Unterschied im Ausmaß der Zerstörung der Nerven, sowie in deren Anzahl zwischen den verschiedenen Schweregraden der Ösophagusentzündung nach der Einteilung von Savary und Miller (60) feststellen. Auch dies deutet mehr auf eine angeborene, als auf eine erworbene Schädigung hin. Der geringe Durchmesser der fünf gefundenen Nerven könnte darauf hinweisen, daß die aus der Lamina propria kommenden Endäste in diesen Fällen nur ein kurzes Stück in die Papillen hineinragen, während sie normalerweise bis fast ans distale Ende reichen. Ob nun dieser Mangel an afferenten Nerven zu einer Störung in der Funktion der tertiären Peristaltik führt und sich daraus wiederum eine Refluxösophagitis entwickelt, ist natürlich eine reine Spekulation. Dafür sprechen allerdings auch manometrische Untersuchungen (4,63), die einen durchschnittlich niedrigeren Ruhe- und Verschußdruck des UÖS bei Patienten mit Refluxösophagitis fanden, was als nervale Inkompetenz gedeutet werden könnte. Ebenfalls würde die Tatsache, daß sich die morphologischen Veränderungen der Entzündung bei einer Behandlung nur in weniger als 50% zurückbilden, dadurch erklärt, daß mit den bisherigen Methoden keine kausale Therapie möglich wäre und somit auch keine Heilung zu erreichen ist (53).

3. Keine Nerven im Epithel

Wir konnten im Ösophagusepithel keine sicheren nervalen Strukturen identifizieren. Dies steht im Gegensatz zu einigen Autoren, die mit dem Lichtmikroskop bei Tieren, wie Iwanow bei Tauben (32), Liven bei einigen Wirbeltieren (42), Rechetnikov bei Schildkröten (47), Cecio und Califano bei Hasen (13) und Rodrigo bei Katzen und Affen (50,51), und bei Menschen, wie Bargmann und Kolossow (3,38) Nerven entdeckten. Die einzige Arbeit, die bisher Nerven im Ösophagusepithel mit dem Elektronenmikroskop gefunden hat, wurde von Robles-Chillida (49) an Katzen im pro-

ximalen Teil der Speiseröhre durchgeführt. Elektronenmikroskopisch nachgewiesene Nerven im distalen Ösophagus des Menschen sind jedoch noch nicht beschrieben worden. Wenn man den Aufbau und die Funktion von intraepithelialen Nerven in anderen Körpergeweben, wie z.B. in der Mundschleimhaut, untersucht, kommt man zu folgenden Ergebnissen: Durch den Eintritt der Nerven ins Epithel verändern sich Teile ihres anatomischen Aufbaus. So wird ihre Umhüllung mit Schwannschen Zellen durch Epithelzellen ersetzt; dies erschwert auf Grund der Vielzahl ähnlicher Strukturen ihre Erkennung. Physiologen haben erkannt, daß die Aufgabe dieser freien Nervenendigungen in der Schmerz- und Temperaturempfindung besteht (12). Gerade diese beiden Empfindungsqualitäten sind aber im distalen Ösophagus fast nicht vorhanden. So kann man abschließend folgern, daß, vorausgesetzt es gibt tatsächlich Nerven im Epithel des distalen Ösophagus, diese nur sehr spärlich vorkommen und es einer wesentlich größeren Anzahl von zu untersuchendem Gewebe bedürfte, um ihre Existenz wissenschaftlich exakt und eindeutig nachweisen zu können.

4. Schlußfolgerung

Die zu Beginn dieser Arbeit gestellte Aufgabe, herauszufinden, weshalb manche Patienten mit Ösophagitis Sodbrennen verspüren und andere nicht, bleibt auch an ihrem Ende ungelöst. Die Tatsache, daß wir in unserer Untersuchung keine intraepithelial gelegenen Nerven finden konnten, weist darauf hin, daß diese wohl keine Rolle bei der Entstehung des Sodbrennens spielen. Es wäre jedoch denkbar, daß durch die Zerstörung des Zellzusammenhalts durch das Refluat dieses bis zu den Stromapapillen, zur Lamina propria oder zur Submucosa vordringen könnte und dort Schmerzreize verursacht. Mit der Beobachtung, daß in den Stromapapillen des durch Refluxösophagitis geschädigten Epithels die Anzahl der Nerven signifikant verringert ist, ihr durchschnittlicher Durchmesser kleiner ist und die enthaltenen Axone teilweise geschädigt sind, sowie daß die Papillen selbst durchschnittlich größer sind, konnten bisher noch nicht bekannte Tatsachen entdeckt werden. Die vorgenommene Deutung dieser Befunde ist mit Vorbehalt zu betrachten. Ob die Verminderung der Nerven tatsächlich ein primäres Geschehen ist und sich da-

raufhin eine Störung der Peristaltik, also ein pathogenetischer Faktor der Ösophagitis, entwickelt, müßte mit weiterreichenden Untersuchungen verifiziert werden.

V. Zusammenfassung

Die Refluxösophagitis tritt mit einer Prävalenz von 2% relativ häufig auf (65), und doch sind ihre Entstehungsmechanismen noch nicht zufriedenstellend erforscht. Als die beiden pathogenetisch bedeutendsten Faktoren werden eine Insuffizienz des gastroösophagealen Verschlusses und eine gestörte ösophageale Clearance vermutet (24), was beides unter anderem auf eine Störung der nervalen Steuerung hindeutet. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob ultrastrukturelle Unterschiede in der nervalen Versorgung der Schleimhaut des distalen Ösophagus bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne Refluxösophagitis zu finden sind.

Wir entnahmen Zangenbiopsien mit einem flexiblen Endoskop aus dem unteren Drittel der Speiseröhre von 11 gesunden Personen und von 14 Patienten mit Refluxösophagitis unterschiedlicher Schweregrade. Die Gewebeproben erfaßten in allen Fällen die Mucosa bis zur Basalmembran, einschließlich der in ihr enthaltenen Stromapapillen. Die Präparate wurden so orientiert, daß Querschnitte der Ösophagusschleimhaut zur Beurteilung vorlagen.

Elektronenoptisch wurde das Epithel aller Biopsien nach intraepithelial gelegenen Nerven abgesucht. Abgesehen von einigen sich fraglich als Nerven darstellenden Strukturen konnten wir keine nervalen Elemente im Plattenepithel sicher identifizieren. Dies steht im Einklang mit Autoren wie Champy (14), Jabonero (33), Maillet (43) und Milochin (45). Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren bei Tieren im Ösophagusepithel Nerven entdecken (13, 32, 42, 47, 49, 50, 51). Sie werden aber auch von Bargmann (3) und Kolossow (38) für die menschliche Speiseröhre mitgeteilt.

Weiterhin wurden die Papillen mit den darin enthaltenen Nerven morphometrisch ausgemessen und ihre Anzahl bestimmt. Eine Korrelation der Papillennervation mit dem Symptom Sodbrennen ergab sich nicht. Das bedeutet, daß Sodbrennen sowohl bei Patienten mit, als auch ohne Papillennervation auftrat. Dagegen zeigte sich, daß bei durch Reflux geschädigtem Epithel im Vergleich zum gesunden Epithel die Stromapapillen durchschnittlich größer sind, die in ihnen enthaltene Anzahl von Nerven signifi-

kant verringert ist, sie teilweise geschädigt sind und der Nervenbündel- sowie der Axondurchmesser kleiner sind. Diese Veränderungen traten unabhängig vom Schweregrad der Ösophagitis nach der Einteilung von Savary und Miller (60) auf.

Ob der deutliche Mangel an Nerven als Folge oder als Ursache der Refluxösophagitis anzusehen ist kann nur schwer entschieden werden. Unsere Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, daß die Verringerung der Nerven schon vor Beginn der Erkrankung bestanden hat. Wäre das Gegenteil der Fall, so müßte man erwarten, daß mehr zerstörte Axone vorhanden wären, oder doch zumindest ein Unterschied in deren Anzahl bei den verschiedenen Stadien der Refluxösophagitis nachgewiesen werden könnte. Der geringere Durchmesser der Nerven an der Papillenbasis bei entzündlich geschädigtem Epithel gibt einen Hinweis darauf, daß diese apriori nicht bis ins distale Ende der Papillen hineinragen und somit eine nervale Minderversorgung der Papillen vorliegen könnte.

Betrachtet man diese Beobachtungen in Verbindung mit den Ergebnissen von Arbeiten (55), die zeigen konnten, welche große Bedeutung der intramurale Nervenplexus für die autonome Peristaltik hat, dessen Funktion von den sensiblen Afferenzen aus der Peripherie abhängig ist, so ergibt sich folgende pathogenetische Erklärung der Refluxösophagitis. Der primäre Mangel an Nerven in der obersten Schicht des distalen Ösophagus stört die geordnete Peristaltik, die normalerweise das auch bei Gesunden einströmende Refluat wieder zurück in den Magen befördern würde, und führt dann, möglicherweise unterstützt durch einen inkompetenten unteren Ösophagussphinkter, zu den endoskopisch sichtbaren Erosionen. Dies könnte die Erklärung dafür sein, daß sich die morphologischen Veränderungen der Ösophagitis unter der bisherigen symptomatischen Behandlung in über 50% der Fälle nicht zurückbilden (53).

VI. Literaturverzeichnis

1. Affolter, H.: Ösophageale Motilitätsstörungen bei Refluxösophagitis.
Leber Magen Darm 2, 52-53 (1972).
2. Andres, K.H., M.v. Düring: Morphology of cutaneous receptors.
In: A. Iggo (Ed.): Handbook of sensory physiology, Band II, S. 3-28.
Springer Verlag, Berlin 1973.
3. Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 7. Auflage, S. 412-415.
Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
4. Berges, W., M. Wienbeck: Notwendige Diagnostik: Funktionstests.
In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 375-390.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
5. Bischoff, A.: The peripheral nerves. In: J.v. Johannessen (Ed.): Electron microscopy in human medicine, Band VI, S. 138-152.
Mc Graw-Hill International Book Company, New York 1979.
6. Blum, A.L.: Klinische Untersuchung. In: R. Siewert, A.L. Blum, F. Waldeck (Ed.): Funktionsstörungen der Speiseröhre, S. 71-74.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976.
7. Blum, A.L., R. Siewert: Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie der Refluxkrankheit. In: R. Siewert, A.L. Blum, F. Waldeck (Ed.): Funktionsstörungen der Speiseröhre, S. 202-222.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976.
8. Blum, A.L., R. Siewert: Notwendige Diagnostik: Klinische Symptomatologie. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 326-335.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
9. Blum, A.L., R. Siewert: Stellenwert diagnostischer Verfahren. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 391-398.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
10. Bolck, F.: Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen. In: F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet (Ed.): Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band III/2, S. 90-91.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.
11. Buschmann, R.J., D.J. Manke: Morphometric analysis of the membranes and organelles of small intestinal enterocytes.
J. Ultrastruct. Res. 76, 1-14 (1981).
12. Cauna, N.: Light and electron microscopical structure of sensory end-organs in human skin. In: D.R. Kenshalo (Ed.): The skin senses, S. 15-37.
Charles C. Thomas Verlag, Springfield Illinois 1968.

13. Cecio, A., G. Califano: Neurohistological observations on the oesophageal innervation of rabbit.
Z. Zellforsch. 83, 30-39 (1967).
14. Champy, C.: Granules et substances réduisant l'iodure d'osmium.
J. Anat. Physiol. 49, 323-343 (1913).
15. Chiari, H., M. Wanke: Entwicklung, normale Anatomie, Histologie und Physiologie des Ösophagus. In: W. Doer, G. Seifert, E. Uehlinger (Ed.): Spezielle pathologische Anatomie, Band II/1, S. 1-10.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971.
16. Elster, K.: Die Morphologie der Ösophagitis.
Leber Magen Darm 2, 44-47 (1972).
17. Fischer, W.: Speiseröhre. In: F. Henke, O. Lubarsch (Ed.): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band IV/1, S. 77.
Springer Verlag, Berlin 1926.
18. Glauert, A.M.: Fixation, dehydration and embedding of biological specimens.
North-Holland Publishing Company, Amsterdam-New York-Oxford 1980.
19. Greving, R.: Über die motorische und sensible Innervation der Speiseröhre.
Dtsch. Archiv für klin. Med. 10-26 (1931).
20. Harding, R., D.A. Titchen: Chemosensitive vagal endings in the oesophagus of the cat.
J. Physiol. 247, 52P-53P (1975).
21. Heitmann, P.: Die funktionellen Grundlagen des gastroösophagealen Refluxes bei Hiatushernien.
Leber Magen Darm 1, 23-27 (1972).
22. Heitmann, P.: The pathophysiological basis of gastroesophageal and intestinoesophageal reflux. In: H. Schwiegk (Ed.): Handbuch der Inneren Medizin, Band III/1, 5. Auflage, S. 422-430.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
23. Hellemans, J., G. Vantrappen: Esophagus: Physiology. In: H. Schwiegk (Ed.): Handbuch der Inneren Medizin, Band III/1, 5. Auflage, S. 40-102.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
24. Hellemans, J., G. Vantrappen: Pathogenese der Ösophagitis und der Refluxkrankheit. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 66-84.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
25. Herbst, R., A.M. Multier-Lajons, G. Kaßner, M. Strauch, R. Ottenjann: Die Oberfläche der Ösophagusschleimhaut. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen.
Leber Magen Darm 2, 66-68 (1972).
26. Herlin, P., J. Marnay, J.H. Jacob, J.M. Ollivier, A.M. Mandard: A study of the mechanism of the toluidine blue dye test.
Endoscopy 15, 4-7 (1983).

27. Hess, W., R. Liechti: Gleithernie und Refluxkrankheit.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1978.
28. Hopwood, D., K.R. Logan, I.A.D. Bouchier: The electron microscopy of normal human oesophageal epithelium.
Virchows Arch. B Cell Path. 26, 345-358 (1978).
29. Hopwood, D., M.C. Bateson, G. Milne, I.A.D. Bouchier: Effects of bile acids and hydrogen ion on the fine structure of the oesophageal epithelium.
Gut 22, 306-311 (1981).
30. Ismail-Beigi, F., P.F. Horton, C.E. Pope: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man.
Gastroenterology 58, 163-174 (1970).
31. Ismail-Beigi, F., C.E. Pope: Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal oesophagus of man.
Gastroenterology 66, 1109-1113 (1974).
32. Iwanow, I.F.: Die sympathische Innervation des Verdauungstraktes einiger Vogelarten.
Z. mikr. anat. Forsch. 22, 469-492 (1930).
33. Jabonero, V.: Nuevas observaciones sobre la fina innervación del esófago.
Trab. Inst. Cajal Invest. biol. 54, 37-51 (1962).
34. Johnson, L.F., T.R. Demeester, R.C. Haggitt: Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux.
Dig. Dis. Sci. 23, 498-509 (1978).
35. Khamis, B., C. Kennedy, J. Finucane, J.S. Doyle: Transmucosal potential difference; diagnostic value in gastroesophageal reflux.
Gut 19, 396-398 (1978).
36. Knoche, H., K. Addicks: Morphologische Grundlagen des peripheren vegetativen Nervensystems. In: A. Sturm, W. Birkmayer (Ed.): Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems, Band I, S. 131-142.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1976.
37. Koelz, H.R.: Pathogenese von Hiatushernie und Kardiainsuffizienz. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 44-65.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
38. Kolossow, N.G.: Der Nervenapparat der Speiseröhre des Menschen.
Z. mikr. anat. Forsch. 65, 529-546 (1959).
39. Krejs, G.J., U. Seefeld, R.E. Siebenmann, U.P. Haemmerli, A.L. Blum: Gastro-esophageal reflux: Histological and morphometric findings.
Gastroenterology 68, A-74/931 (1975).
40. Lickfeld, K.G.: Elektronenmikroskopie.
Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart 1979.
41. Liebermann-Meffert, D.: Anatomie des gastroösophagealen Verschlußorgans. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 10-39.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.

42. Liven, A.N.: Über die Innervation der Speiseröhre bei Wirbeltieren und Menschen.
Z. mikr. anat. Forsch 67, 441-451 (1961).
43. Maillet, M.: Etude critique des fixations au tétroxyde d'osmium-iodure.
C. r. Ass. Anat. 140, 231-394 (1968).
44. Miller, G., M. Savary, P. Monnier: Notwendige Diagnostik: Endoskopie. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): Refluxtherapie, S. 336-354.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
45. Milochin, A.A.: Die afferente Innervation des Verdauungstraktes bei einigen niedrigen Wirbeltieren.
Z. mikr. anat. Forsch. 65, 402-412 (1959).
46. Ottenjann, R., H.J. Gruner, M. Strauch: Endoskopisch-biopsische Befunde bei Refluxösophagitis.
Leber Magen Darm 2, 48-52 (1972).
47. Rechetnikov, S.S.: Afferent innervation of the oesophagus of the turtle *Testudo Horsfieldi*.
Dokl. Akad. Nauk. SSSR 153, 1190-1192 (1963).
48. Rhodin, J.A.G.: Histology. A text and atlas.
New York-Oxford University Press, London-Toronto 1974.
49. Robles-Chillida, E.M., J. Rodrigo, I. Mayo, A. Arnedo, A. Gómez: Ultrastructure of free-ending nerve fibres in oesophageal epithelium.
J. Anat. 133, 227-233 (1981).
50. Rodrigo, J., C.J. Hernández, M.A. Vidal, J.A. Pedrosa: Vegetative innervation of the esophagus. Intraepithelial endings.
Acta. anat. 92, 242-258 (1975).
51. Rodrigo, J., E.M.R. Chillida, F. Espinosa, J. de Felipe, C.J. Hernández, A. Arnedo, I. Mayo: New contribution on the oesophageal mucous innervation in certain monkeys (*Cercopithecidae*).
Acta. anat. 108, 510-520 (1980).
52. Rösch, W.: Diagnostische Maßnahmen bei Ösophagitis.
DMW 107, 386-388 (1982).
53. Rösch, W.: Therapie der Refluxkrankheit der Speiseröhre.
DMW 107, 389-391 (1982).
54. Rohen, J.W.: Funktionelle Anatomie des Menschen, 3. Auflage, S. 115-117.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1977.
55. Roman, C.: Die nervöse Kontrolle der Ösophagusmotilität. In: R. Siewert, A.L. Blum, F. Waldeck (Ed.): Funktionsstörungen der Speiseröhre, S. 42-52.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976.
56. Romeis, B.: Mikroskopische Technik, 16. Auflage, S. 485.
Oldenbourg Verlag, München-Wien 1968.
57. Rosenbauer, K.A., B.H. Kegel: Rasterelektronenmikroskopische Technik.
Thieme Verlag, Stuttgart 1978.

58. Safaie-Shirazi, S., L. Den Besten, W.L. Zike: Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology* 68, 728-733 (1975).
59. Sandry, R.J.: The pathology of chronic oesophagitis. *Gut* 3, 189-200 (1962).
60. Savary, M., G. Miller: Der Ösophagus, Lehrbuch und endoskopischer Atlas. Verlag Gassmann AG, Solothurn 1977.
61. Seefeld, U., G.J. Krejs, R.E. Siebenmann, A.L. Blum: Esophageal histology in gastroesophageal reflux. *Am. J. Dig. Dis.* 22, 956-964 (1977).
62. Seifert, E., K. Kawai: Endoskopische Diagnose der Hiatushernie. *Leber Magen Darm* 1, 11-13 (1972).
63. Siegel, C.I., T.R. Hendrix: Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn. *J. clin. Invest.* 42, 686-695 (1963).
64. Sircus, W., A.N. Smith: Scientific foundations of gastroenterology. William Heinemann Medical Books LTD., London 1980.
65. Sonnenberg, A.: Epidemiologie und Spontanverlauf der Refluxkrankheit. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): *Refluxtherapie*, S. 85-106. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
66. Stadelmann, O.: Ösophagitis, Ösophagusulkus. In: H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler (Ed.): *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, Band IV, 2. Auflage, S. 15.15-15.21. Thieme Verlag, Stuttgart 1978.
67. Strauch, M., G. Lux, R. Ottenjann: Die Refluxkrankheit. *Med. Klin.* 68, 1515-1518 (1973).
68. Themann, H., R. Ottenjann, R. Roggel, S.E. Miederer: Ultrastruktur der Speiseröhrenschleimhaut. *Z. f. Gastroenterologie* 9, 171-184 (1971).
69. Toner, P.G., K.E. Carr, T.M. Al Yassin: Esophagus. In: J. v. Johannessen (Ed.): *Electron microscopy in human medicine*, Band 7, S. 89-99. Mc Graw-Hill International Book Company, New York 1980.
70. Treichel, J.: Notwendige Diagnostik: Radiologie. In: A.L. Blum, R. Siewert (Ed.): *Refluxtherapie*, S. 355-374. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
71. Trier, J.S.: Morphology of the epithelium of the distal esophagus in patients with midesophageal peptic strictures. *Gastroenterology* 58, 444-461 (1970).

72. Uddman, R., J. Alumets, R. Hakanson, F. Sundler, B. Wallés:
Peptidergic (enkephalin) innervation of the mam-
malian esophagus.
Gastroenterology 78, 732-737 (1980).
73. Volpicelli, N.A., M.S. Bedine, T.R. Hendrix: Absence of acid
sensitivity in patients with benign peptic esopha-
geal strictures.
Gastroenterology 68, A-150/1007 (1975).
74. Weinstein, W.M., E.R. Bogoch, K.L. Bowes: The normal human
esophageal mucosa: A histological reappraisal.
Gastroenterology 68, 40-44 (1975).
75. Weiser, H.F., F. Pace, S.A. Müller-Lissner, A.L. Blum, R.
Siewert: Gastroösophagealer Reflux - was ist phy-
siologisch?
DMW 107, 366-370 (1982).
76. Wolf, B.S., H.P. Lazar: Reflux esophagitis. In: H. Schwiegk
(Ed.): Handbuch der Inneren Medizin, Band III/1,
5. Auflage, S. 493-524.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.

Folgenden Personen bin ich für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit besonders zu Dank verpflichtet:

PD Dr. J.F. Riemann für die Überlassung des Themas und die vielen Anregungen und Ratschläge;

Dr. H. Schmidt für die Unterstützung bei der Beurteilung der elektronenmikroskopischen Bilder und bei deren morphometrischen Auswertung;

Frau A. Schmid für die tatkräftige Mitarbeit bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate und der Photographien.

LEBENS LAUF

Anschrift: Steffen Mühldorfer
Sprangerstr. 18
8500 Nürnberg 60
Tel.: 0911/884097

Geburtstag: 25. November 1958

Geburtsort: Nürnberg

Familienstand: Ledig

Eltern: Bruno Mühldorfer
14.1.1929
Zahnarzt
Helga Mühldorfer, geb. Zink
3.8.1932
Hausfrau

Schule: Volksschule von 1965 bis 1969 in
Nürnberg
Pirckheimer Gymnasium Nürnberg
von 1969 bis 1977

Bundeswehr: Von Juli 1977 bis April 1978 als
Sanitätssoldat in Murnau und Neu-
burg/Donau

Studium: Vier vorklinische Semester von
1978 bis 1980 in Erlangen
Acht klinische Semester von 1980
bis 1984 in Erlangen
Praktisches Jahr: Universitäts-
Kinderklinik Erlangen, Medizini-
sche Universitätsklinik Erlangen
und Chirurgische Abteilung des
Maria-Hilf-Krankenhauses in Am-
berg
Staatsexamen: Mündliche Prüfung
am 3.4.1984 durch Prof. Dr. med.
Hehr aus Erlangen, Prof. Dr. med.
Husemann aus Erlangen und Prof.
Dr. med. Müller aus Hof
Schriftliche Prüfung am 5.4.1984

Berufliche Tätigkeit: Ableistung der Restwehrdienstzeit
als Stabsarzt in Donauwörth

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen